

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**ESTUDIO DESCRIPTIVO Y CASOS-CONTROL DE UNA
POBLACIÓN CELIACA : ANÁLISIS DE FACTORES DE
RIESGO, (1967-2008)**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Cecilia Paredes Mercado

Bajo la dirección de los doctores

Carlos Maluenda Carrillo

Andrés Bodas Pinedo

MADRID, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría

**ESTUDIO DESCRIPTIVO Y CASOS-CONTROL
DE UNA POBLACIÓN CELÍACA.
ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO.
(1967-2008)**

TESIS DOCTORAL

María Cecilia Paredes Mercado

Madrid, diciembre de 2012

DIRECTORES

Dr. Carlos Maluenda Carrillo

Dr. Andrés Bodas Pinedo



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Hospital Clínico San Carlos
Martín Lago, s/n- 28040 Madrid
Tels.: 91 330 35 00 / 55
Fax: 91 330 35 53

**El Prof. Dr. Don FLORENCIO BALBOA DE PAZ, PROFESOR
TITULAR DE PEDIATRÍA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE
PEDIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.**

CERTIFICA:

Que, la **Dra. Doña María Cecilia Paredes Mercado** ha realizado el trabajo titulado **“ESTUDIO DESCRIPTIVO Y CASOS-CONTROL DE UNA POBLACIÓN CELÍACA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO. (1967-2008)”** bajo la dirección de los Profesores C. Maluenda Carrillo y A. Bodas Pinedo, pertenecientes al Departamento de Pediatría.

Este estudio se encuentra terminado y reúne las condiciones requeridas para ser presentado como Tesis Doctoral en la Facultad de Medicina en la Universidad Complutense de Madrid.

Madrid, diciembre de 2012



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

Hospital Clínico San Carlos
Martín Lago, s/n- 28040 Madrid
Tels.: 91 330 35 00 / 55
Fax: 91 330 35 53

EL PROF. CARLOS MALUENDA CARRILLO, PROF. TITULAR DE PEDIATRÍA Y EL DR. ANDRES BODAS PINEDO, PROF. ASOCIADO DE CC. DE LA SALUD DEL DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA:

Que, la Dra. **Dña. María Cecilia Paredes Mercado**, ha realizado el trabajo de investigación titulado: **“ESTUDIO DESCRIPTIVO Y CASOS-CONTROL DE UNA POBLACIÓN CELÍACA. ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO. (1967-2008).”**

Este trabajo se encuentra terminado y reúne todas condiciones para ser presentado como Tesis Doctoral.

Madrid, enero de 2013.

AGRADECIMIENTOS

A mi círculo más cercano: mis padres Juan y María, mis hermanos Pablo y Juan y a Adrià, por su apoyo en el proceso de realización de este proyecto.

Al Dr. Carlos Maluenda y al Dr. Andrés Bodas que en todo momento me animaron en el largo camino que supone una tesis, por sus valiosos consejos, su franqueza y su cercanía.

A Miguel Cañete Lairla, responsable del estudio estadístico y una ayuda indispensable en su interpretación.

A la Dra. Cecilia Martínez Costa, por su respuesta a dudas puntuales tan útiles para seguir avanzando.

A las Dras. Almudena Moreno y Ana Ramos, sin cuya colaboración hubiera sido casi imposible el proceso de recogida de datos inicial.

A M^a del Carmen Castellanos, por su ayuda en la laboriosa parte del tratamiento de datos.

A Marta Rius, por su ayuda en las correcciones finales.

RESUMEN

La enfermedad celíaca presenta una alta prevalencia en la población de la mayoría de las regiones del mundo. Muchos de los pacientes tienen síntomas mínimos y muestran una presentación atípica, siendo alta la tasa de afectos no identificados con las posibles complicaciones que de ello se deriva.

Con este trabajo hemos querido conocer más profundamente la población celíaca de nuestra área de referencia que cuenta actualmente con una población total de 531.106 personas y pediátrica de 56.828. Nos ha interesado especialmente profundizar en los datos epidemiológicos, analíticos, genéticos, antropométricos y las enfermedades asociadas más frecuentes, entre otros aspectos. El hecho de tratarse de un estudio retrospectivo que comprende varias décadas (1967-2008) nos ha permitido también conocer la evolución de su presentación y diagnóstico a lo largo del tiempo.

Por otro lado, la enfermedad celíaca es una entidad de origen multifactorial. Los principales factores de riesgo serían: una alteración inmunológica subyacente, la susceptibilidad genética presente y los factores externos asociados, nutricionales y no nutricionales, siendo estos últimos los más desconocidos. También pretendemos, con estos datos, aportar nuestro grano de arena a un mejor conocimiento de los mismos y de cómo actúan en la aparición y/o modificación de la forma de presentación de la enfermedad celíaca.

Intentamos perfilar de un modo más certero los grupos de población más susceptibles al desarrollo de la enfermedad y los posibles factores evitables en los mismos, para una prevención secundaria lo más eficaz posible que impida o retrase su desarrollo y, por tanto, sus posibles complicaciones posteriores.

SUMMARY

INTRODUCTION

Increasing prevalence and high incidence of celiac disease is a fact in most regions of the world. Many patients have minimal symptoms and show an atypical presentation. The high rate of non diagnosed patients is responsible of the complications of the disease,

The study was made in a population area of 531.160 inhabitants being 56828 pediatric population. We have analysed epidemiological, analytical, genetic, anthropometric data and also the most frequent associated diseases. We performed a retrospective study that comprises several decades (1967-2008).

Celiac disease is an entity with a multifactorial origin. The main risk factors identified have been immunologic, genetic susceptibility and nutritional. The aim of the study is to determine how external factors may influence the clinical presentation of celiac disease.

OBJECTIVES

The main objective has been to know if certain external factors, in susceptible individuals, are able to influence the development of the disease, or if they act as modulators in time and way of presentation. With this data we could identify groups of population with a greater risk of developing the disease and preventive measures.

METHODS

A retrospective observational study was performed. It included 161 patients with diagnosis of celiac disease in the Section of Pediatric Gastroenterology Clinical University Hospital San Carlos in Madrid, from 1 January 1967 until 31 December 2008. The mean follow-up was 74.65 months.

RESULTS

According to our data the celiac population in our area is similar to epidemiological, clinical, serological, histological and genotypic resistance characteristics of the main series described in the literature.

We have found a statistically significant reduction in the form of classic presentation with an older age at diagnosis associated with minor symptoms and better nutritional status.

The generalized use of celiac disease antibodies and the screening of risk population are the main factors associated with a change in the way of presentation of the disease.

We found a higher statistically significant incidence of respiratory infections, rash and thrush in cases.

Breastfeeding does not seem to have a protective effect against the development of celiac disease, however prolonged use of breastfeeding after gluten introduction has a possible protective effect.

CONCLUSIONS

We have found in our study a great number of cases, with minor symptoms and better nutritional status, associated primarily with the widespread use of serological markers of celiac disease. Respiratory infections, rash and thrush favour the emergence of celiac disease. The prolonged use of breastfeeding after the gluten introduction possibly protects its development.

ABREVIATURAS

Ac	Anticuerpo
AND	Ácido desoxirribonucleico
ANOVA	Análisis de la varianza
CAM	Comunidad Autónoma de Madrid
DI	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
EC	Enfermedad celíaca
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
EMA	Anticuerpos antiendomiso
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
G	Gramos
GEA	Gastroenteritis Aguda
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
Hb	Hemoglobina
HCM	Hemoglobina corpuscular media
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
Htco	Hematocrito
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IMC	Índice de Masa Corporal
INW	Índice Nutricional de Waterloo
KDa	Kilodalton

Kg	Kilogramo
LIE	Linfocitos Intraepiteliales
m ²	Metros cuadrados
mg	Miligramos
n	Número de casos
p50	Percentil 50
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PCR-SSOP	Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide Probe
TG	Triglicéridos
tTG	Transglutaminasa tisular
VCM	Volumen Corpuscular Medio
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
χ^2	Chi cuadrado

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos	4
Resumen	6
Summary	8
Abreviaturas	11
1.INTRODUCCIÓN	16
1.A- Concepto de enfermedad celíaca	17
1.B- Aspectos históricos	18
1.C- Epidemiología	20
1.D- Descripción clínica	21
1.D.1- Formas clínicas	21
1.D.2- Enfermedades asociadas	24
1.D.3- Complicaciones	26
1.E- Clasificación	28
1.F- Diagnóstico	29
1.G- Tratamiento	34
1.H- Factores de riesgo	35
1.H. 1- Alteración inmunitaria	35
1.H. 2- Susceptibilidad genética	37
1.H. 3-Influencia de factores externos	39
1.H.3.1- Factores externos en relación a la ingesta de gluten	39
1.H.3.2- Otros factores externos	47
1. La exposición a infecciones en el período de lactante.....	47
2. El mes de nacimiento	49
3. Otros.....	50
2. OBJETIVOS	52

3. POBLACIÓN Y MÉTODOS	54
3.A. POBLACIÓN ESTUDIADA.....	55
3.A.1- Población celíaca.....	55
3.A.2- Población control	55
3.B. RECOGIDA DE DATOS.....	56
3.B.1- Población celíaca	56
3.B.1.1- Datos recogidos al diagnóstico.....	57
3.B.1.2- Datos recogidos durante su seguimiento.....	65
3.B.2- Población control	66
3.C. DISEÑO DEL ESTUDIO	70
3.D. MÉTODO ESTADÍSTICO	71
3.E. TÉCNICAS EMPLEADAS	73
4. RESULTADOS	76
4.A. ESTUDIO DESCRIPTIVO.....	78
4.A.1- Estudio descriptivo de la población celíaca.....	79
4.A.1.1- Resultados de datos recogidos al diagnóstico.....	79
4.A.1.2- Resultados de datos recogidos durante su seguimiento.....	90
4.A.2- Estudio descriptivo de la población control	91
4.B. ESTUDIO INFERENCIAL.....	96
4.B.1- Estudio casos-contróles.....	97
4.B.2- Población celíaca.....	104
5. DISCUSIÓN	123
5.A. ESTUDIO EN POBLACIÓN CELÍACA.....	124
5.A.1- Parte descriptiva	124
5.A.2- Parte inferencial.....	128
5.B. ESTUDIO CASOS-CONTROLES	133
5.B.1- Factores externos en relación a la ingesta de gluten	133
5.B.2- Otros factores externos.....	135
6. CONCLUSIONES	137
7. BIBLIOGRAFÍA	140
Guión de tablas y gráficos	157

1.INTRODUCCIÓN

1.A. Concepto de enfermedad celíaca

El concepto de enfermedad celíaca ha evolucionado en el tiempo paralelamente a la mejora en su conocimiento y caracterización fisiopatológica. Durante el período que comprende la recogida de datos (1967-2008) se han seguido las recomendaciones dadas por la ESPGHAN vigentes primero desde el año 1970 (1) y después revisadas en el año 1990 (2), tanto en el concepto como en los criterios diagnósticos. Posteriormente han sido de nuevo modificadas en el año 2012 (3).

En el período de estudio, la enfermedad celíaca (EC) se definía como una intolerancia permanente al gluten presentada en individuos genéticamente predispuestos y caracterizada por cursar con una enteropatía del intestino delgado de base inmunológica (4).

1.B. Aspectos históricos

Es bien conocido que la primera descripción de la enfermedad celíaca se remonta a la segunda mitad del siglo II a.C., realizada por un coetáneo del médico romano Galeno, **Aretaeus de Capadocia**. Mucho tiempo después, en 1856, estos escritos fueron traducidos y posteriormente editados por **Francis Adams**, e imprimidos por la Sydenham Society (5). El texto fue titulado “La afección celíaca”, y en él se describen signos de este cuadro tales como: la diarrea grasa o esteatorrea, la pérdida de peso, la palidez, la diarrea crónica e intratable y, en general, sus efectos dañinos tanto en niños como en adultos. El nombre de celíacos vendría de la descripción de estos pacientes como “koliakos” o “aquellos que sufren del intestino”.

Es en 1888 cuando **Samuel Gee** publica una descripción magistral de la enfermedad en niños y en adultos, titulado el texto al igual que su predecesor “La afección celíaca” (6).

A partir de este momento será desde el campo de la pediatría desde donde se aporten mayores avances en cuanto al conocimiento de esta afección, quizá por el mayor impacto de la enfermedad en sus formas de comienzo precoz y su respuesta más espectacular al tratamiento dietético en esta edad (7). Podemos destacar las aportaciones, en este sentido, de **Herter** (1908), **Frederick Still** (1921), **Howland** (1921) y **Haas** (1924).

Progresivamente, la evidencia empírica de la localización del elemento dañino en alguno de los componentes de la dieta en la patogenia de la enfermedad celíaca iba tomando fuerza en la comunidad científica internacional.

En el año 1950 **Dicke** describe en su tesis doctoral cómo los niños celíacos mejoraban de manera extraordinaria cuando se eliminaba de sus dietas el trigo, el

centeno y las harinas de avena (8). Junto a **van de Kamer** (bioquímico) y **Weyers**, describen en 1953 la fracción proteica del trigo soluble en alcohol o gluten como responsable de la malabsorción descrita (9). Desde entonces la base en el tratamiento de los pacientes celíacos será la exención estricta del gluten. Incluiría los cereales: trigo, cebada y centeno, siendo algunos pacientes también sensibles a la avena.

Cercana a la descripción clínica de Dicke, **Paulley** comunica, en 1954, a la Sociedad Británica de Gastroenterología, en Birmingham, la primera referencia macroscópica de anormalidad en la mucosa del intestino delgado, descubierta al realizar una operación quirúrgica en un paciente celíaco (10). Ésto es confirmado tras realización de biopsia per-oral en intestino delgado pocos años después por **Royer y Shiner** (11,12). Posteriores estudios in vitro mejoran el conocimiento de los cambios histológicos observados (13)(14).

Es a partir de estos años cuando la carrera científica, en la mejora del conocimiento de la fisiopatología (genética, inmunología, factores externos), histopatología, formas de expresión y factores de riesgo en esta afección, avanza imparable (15–18). Destacamos la aportación de **Marsh** (19) en 1992 y **Oberhuber** et al (20) en 1999, quienes, mediante una aproximación más molecular e inmunobiológica el primero, y más histopatológica el segundo, sientan las bases de los conceptos acerca de la condición celíaca actualmente usados.

Finalmente, los estudios epidemiológicos realizados dan aún mayor relevancia al problema por su alta prevalencia en la población mundial (21)(22).

1.C. Epidemiología

La enfermedad celíaca sitúa su origen genético en ancestros de raza blanca provenientes del Norte de Europa. Hasta hace poco tiempo se consideraba que la prevalencia de la EC en los países europeos en general se situaba entre 1:2500 y 1:1000 sujetos (23).

La denominada “teoría del iceberg” se apuntaba ya en el año 1994, cuando en un ya clásico artículo Catassi et al. (21) demostraron por primera vez la importancia de las formas paucisintomáticas, al detectar a través de un programa de *screening* siete casos de enfermos celíacos no conocidos por cada caso de EC previamente identificada. Se admite que la EC sintomática solo representa la punta visible del **ICEBERG CELÍACO**, cuya base está formada por formas paucisintomáticas, silentes, así como por otras formas clínicas encuadradas dentro del concepto de la así llamada “condición celíaca”, las formas latente y potencial. Por tanto, las prevalencias parecían claramente mayores que las referidas hasta el momento. Múltiples estudios posteriores de despistaje en distintas poblaciones de Europa, América del Norte, Norte de África, Australia, Oriente medio y América del Sur, apoyan estas cifras, situándolo entre 1:300 hasta 1:100, con una media aproximada de 1:200 nacidos vivos (24)(25)(26)(27)(28)(29)(30)(31)(32)(33)(34)(35)(36).

1.D. Descripción clínica

1.D. 1. Formas clínicas.

La descripción clínica de la enfermedad también ha tenido su propia evolución histórica, ampliándose a medida que se conocía de forma más profunda la fisiopatología y distintas formas de presentación de esta afección. Se incluyen en este proceso la identificación de formas asintomáticas, lo que determinará posteriormente la enorme utilidad de las técnicas de *screening* serológico en grupos de riesgo. La aportación de **Catassi** con su “teoría del iceberg celíaco” en 1994 (21), y las aproximaciones de **Marsh** en 1992 (19) y de **Oberhuber** en 1999 (20), resultan en este sentido fundamentales.

Podemos decir que actualmente las formas clínicas de presentación de la enfermedad celíaca son diferentes, muy probablemente influidas por el factor histórico que supone la introducción del *screening* serológico en todo aquel paciente en el que se sospecha enfermedad celíaca. Estas variaciones se dirigen principalmente en dos sentidos (22):

1. Diagnóstico más precoz, siendo cada vez menos frecuente hallar el cuadro clínico descrito en los tratados clásicos.
2. Estudio de poblaciones de riesgo, la mayoría asintomáticas.

La **FORMA CLÍNICA CLÁSICA** sigue siendo la presentación más frecuente en la edad pediátrica en nuestro medio (37) (38). Las principales manifestaciones son diarrea, vómitos, dolor abdominal, cambio de carácter hacia una mayor irritabilidad y apatía, falta de apetito, distensión abdominal, palidez, faneras quebradizas y estacionamiento de la curva pondero-estatural. La presencia de varios de estos factores se ha descrito como el “hábito celíaco”.

En fases previas al mayor conocimiento de la enfermedad celíaca y hasta bien entrado el siglo XX, no era raro el diagnóstico de la denominada **CRISIS CELÍACA**, fruto de la evolución de la enfermedad sin tratamiento, principalmente en los niños entre el año y los dos años de edad, y que hoy en día resulta difícil de encontrar en nuestro medio.

Progresivamente, durante el siglo XX se perfecciona la descripción de las denominadas **FORMAS NO CLÁSICAS O ATÍPICAS**, más frecuentes en niños mayores, adolescentes y adultos (39)(40)(41). Dentro de estas formas clínicas están las denominadas **FORMAS PAUCISINTOMÁTICAS** en las que los síntomas son escasos en intensidad o cantidad. Otro grupo dentro de las formas de presentación no clásica está formado por las **FORMAS MONOSINTOMÁTICAS** que, como su nombre indica, se caracterizan por cursar con un sólo síntoma digestivo o extradigestivo.

- **Manifestaciones gastrointestinales.**

Presencia de uno solo o escasos síntomas digestivos de los anteriormente referidos en la enfermedad celíaca clásica (42).

- **Manifestaciones extra-gastrointestinales:**

Observamos un resumen de las mismas en la tabla 1.

Tabla 1- Principales manifestaciones extra-gastrointestinales en la EC (43)

Dermatitis herpetiforme	Manifestación cutánea más frecuente de la EC
Anemia ferropénica	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia resistente al tratamiento con hierro. • Alta frecuencia, principalmente en adultos.
Talla baja y retraso puberal	
Hipoplasia del esmalte dental	
Hipertransaminasemia y hepatitis crónica	
Artritis y artralgias.	
Osteopenia y osteoporosis	
Problemas neurológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular • Ataxia cerebelosa, neuropatía periférica • Miopatía proximal • Epilepsia, con o sin calcificaciones occipitales
Edemas	<ul style="list-style-type: none"> • En general instauración brusca. • Suele cursar con hipoalbuminemia. • Generalmente coincide con alguna causa precipitante (infecciosa, quirúrgica, etc.).
Deficiencia inexplicada de ácido fólico, vitamina B12 (malabsorción intestinal)	
Alteración psiquiátrica	<ul style="list-style-type: none"> • Las más frecuentes: ansiedad y depresión.

Posteriormente, tras generalización del screening por anticuerpos, genética e histología, se incorporaron nuevas entidades dentro de la condición celíaca, descrito dentro del punto 1.E. Clasificación (página 24).

1.D. 2. Enfermedades asociadas

Su diagnóstico suele preceder al de la EC, aunque también pueden manifestarse de forma simultánea o tras ella. Los pacientes que las padecen son considerados grupos de riesgo ya que su asociación se produce con una frecuencia superior a la esperada.

Numerosos estudios establecen una relación de la enfermedad celíaca con procesos autoinmunes (42)(44)(45)(46). En algunos de ellos se relaciona su prevalencia con el tiempo de exposición al gluten (44)(45). Si el diagnóstico se hace tardíamente, el riesgo relativo de presentar algún proceso autoinmune es 7 veces mayor que en la población general (47)(48). También se relaciona con diversos síndromes genéticos (49)(50)(51). Recientemente incluso se han descrito mecanismos inmunológicos y genéticos comunes con la enfermedad de Crohn (52).

Podemos observar algunos ejemplos de enfermedades asociadas en la tabla 2:

Tabla 2 - Principales enfermedades asociadas a EC (43)

Síndromes genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Down: 5-10% (49)(53) • Síndrome de Turner • Síndrome de Williams
Diabetes mellitus tipo I	<ul style="list-style-type: none"> • 8% de incidencia de EC (54)
Déficit selectivo de IgA	<ul style="list-style-type: none"> • 2% de los casos de pacientes con EC (55)
Digestivas	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertransaminasemia : hasta en el 32% (56) • Hepatitis reactiva o esteatosis • Cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante o hepatitis autoinmune • Enfermedad inflamatoria intestinal
Endocrinas	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos autoinmunes tiroideos: 2-8% (48) • Enfermedad de Addison • Trastornos reproductivo
Cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía dilatada idiopática • Miocarditis autoinmune
Dermatológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Vitíligo • Alopecia areata
Reumatológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Sjögren • Artritis crónica juvenil • Artritis reumatoide

1.D. 3. Complicaciones

Las complicaciones son posibles, principalmente cuando no se realiza el diagnóstico de forma precoz o no se sigue el tratamiento de forma estricta (57)(58)(59).

- **Linfomas no Hodgkin (de células T y B):** el riesgo de desarrollarlo es seis veces mayor que en la población general, igualándose tras 5 años de dieta exenta de gluten. La localización puede ser intra o extra intestinal. El más importante es el linfoma de células T asociado a enteropatía (60). Puede tardar de 5 a 10 años en manifestarse tras el diagnóstico de enfermedad celíaca, generalmente de forma tardía. Con frecuencia se desarrolla en el yeyuno, pero también puede encontrarse en íleon, nódulos linfáticos, estómago y colon. Muy frecuentemente es multifocal y está diseminado en el momento del diagnóstico (61). El pronóstico es malo, aunque algunos mejoran con quimioterapia y cirugía. La supervivencia estimada es descrita en alrededor de un 13% a los 30 meses de su diagnóstico, según algunos estudios (62)(63). El protocolo terapéutico es aún revisado ante la dificultad de su manejo (64).
- **Carcinomas del tracto digestivo:** El riesgo de cáncer está aumentado en casi dos veces respecto a la población general, aunque últimos estudios muestran cifras menores (65)(66). Aumenta considerablemente la probabilidad de sufrir adenocarcinoma de intestino delgado (principalmente en yeyuno) (67). Se describen también neoplasias de células escamosas a nivel orofaríngeo y esofágico, adenocarcinomas en intestino grueso, además de tumores en el sistema hepatobiliar y páncreas (68)(69).

- **Formas refractarias:** Son excepcionales en la infancia. Ocurren hasta en un 5% de los pacientes celíacos en aquellos casos en que persisten los síntomas y la anatomía patológica propia de la enfermedad a pesar de una dieta estricta sin gluten (70). Se divide en dos tipos: el tipo 1 presenta un fenotipo linfocitario (CD3 y CD8) como el intraepitelial normal. En el tipo 2 aparecen linfocitos alterados, con solamente receptores CD3 en citoplasma, y no CD3 ni CD8 en superficie. Se ha intentado también relacionar con la disrupción de la relación entre linfocitos CD40 y CD40L, apuntándose la posibilidad del uso de anticuerpos anti-CD40L como posible terapia (71). El tipo 2 precisa seguimiento estricto por su alto riesgo de progresión a linfoma intestinal primario de células T (60)(72)(73).
- **Otros:** atrofia esplénica, osteoporosis, yeyunoileítis ulcerativa crónica, esprue colágeno, sobrecrecimiento bacteriano, colitis microscópica, insuficiencia pancreática exocrina,... (59). Todos ellos excepcionales en la edad pediátrica.

1.E. Clasificación

Además de los aspectos clínicos, la combinación de los hallazgos serológicos, genéticos e histológicos han dado lugar a una nueva forma de clasificación que muestran distintos modos de presentación de la condición celíaca (74)(75)(76). Podemos resumirlos como los siguientes:

- **FORMA CLÁSICA**: Histología de atrofia vellositaria, junto a datos clínicos compatibles con malabsorción intestinal. Responde a la forma de descripción más conocida de la enfermedad.
- **FORMA ATÍPICA**: Histología de atrofia vellositaria que se descubre en el estudio de datos clínicos menores: anemia ferropénica refractaria a tratamiento, osteoporosis, talla baja o infertilidad, entre otros. Esta forma es cada vez más frecuente (77). También se le denomina forma **PAUCISINTOMÁTICA o MONOSINTOMÁTICA**.
- **FORMA SILENTE**: En pacientes asintomáticos detectados por *screening* y confirmados por biopsia intestinal con atrofia vellositaria.
- **FORMA LATENTE**: Paciente con una mucosa yeyunal histológicamente normal, asintomático o con síntomas discretos en el seno de una dieta con gluten (75), con o sin anticuerpos positivos, pero que en algún momento han presentado o van a presentar atrofia vellositaria.
- **FORMA POTENCIAL**: Pacientes que nunca han presentado atrofia vellositaria en la biopsia intestinal, pero muestran las características genéticas (HLA DQ2/DQ8), y posiblemente las inmunológicas (ocasional aparición de anticuerpos positivos), descritas en esta enfermedad. En la mayoría de los casos esta forma se daría entre los familiares de enfermos celíacos (78).

1.F. Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad celíaca, según las recomendaciones dadas por la ESPGHAN durante el tiempo en que se realizó el estudio, se basaban principalmente en la biopsia intestinal (79). El cuadro clínico, contando con su amplio espectro y el screening tanto en familiares como en niños con patología asociada a la enfermedad celíaca, siguen siendo parte fundamental en su diagnóstico de sospecha. (80)(81)(82)(83).

Hallazgos en la biopsia intestinal.

La biopsia de intestino delgado ha constituido el patrón oro en el diagnóstico de enfermedad celíaca hasta la revisión realizada en 2012 por la ESPGHAN, con la exclusión de algunos casos (3).

La toma de biopsias se realiza generalmente en la segunda porción de duodeno, siendo preferible la obtención de al menos cuatro a seis muestras histológicas, teniendo en cuenta la posible afectación parcheada intestinal de esta enfermedad (79)(84).

Macroscópicamente, el endoscopista experto puede reconocer en ocasiones signos de atrofia vellositaria: festoneado de los pliegues mucosos, disminución del tamaño de los mismos y un patrón en mosaico entre otros.

Microscópicamente, el uso sistemático de la clasificación de Marsh para las lesiones duodenales (19)(85) y sus modificaciones principales (20)(86)(87) (Tabla 3) ha permitido:

- Definir los diferentes grados de afectación y su aceptación por la práctica mayoría de la comunidad científica internacional.

- Clasificar de una forma clara los hallazgos intestinales. Eso implicó, así mismo, el reconocimiento del polimorfismo de la afectación intestinal (como también ocurre en la clínica), por lo que la presencia de atrofia intestinal no es imprescindible, ni por sí misma diagnóstica en la enfermedad celíaca.

Tabla 3- Clasificación de Marsh-Oberhuber modificada (19)(20)(85)(86)(87)

Estadio de Marsh	Recuento LIE	Hiperplasia de criptas	Atrofia vellositaria
0 (pre-infiltrativo)	< 30/100	No	No
1 (infiltrativo)	> 30/100	No	No
2 (hiperplásico)	>30/100	Si	No
3 (destrutivo)			
3 a	>30/100	Si	Leve
3 b	>30/100	Si	Moderada
3 c	>30/100	Si	Total
4 (atrófico- hipoplásico)*	< 30/100	No	Total

LIE: linfocitos intraepiteliales.

† Número de linfocitos intraepiteliales por 100 enterocitos.

* Esta categoría se incluye fundamentalmente por motivos históricos.

La atrofia vellositaria, sin embargo, no es un hallazgo específico de la enfermedad celíaca, y existen otras patologías intestinales que pueden provocarla (79).

Por este motivo la **ESPGHAN**, en el año 1970, estableció unos criterios estrictos para el diagnóstico de EC, basados en la monitorización de la respuesta a la dieta mediante biopsias intestinales seriadas(1). Estos criterios incluían la realización de, al menos, tres biopsias intestinales, siendo imprescindible que en el momento de la primera biopsia el paciente estuviera consumiendo gluten. El diagnóstico se basaría en el hallazgo de una atrofia intestinal severa en una 1ª biopsia intestinal (dieta con gluten), normalización histológica probada en una 2ª biopsia intestinal, tras un período de 2 años de dieta exenta de gluten, y reaparición de la lesión vellositaria comprobada mediante una 3ª biopsia intestinal tras reintroducción del gluten en la dieta (prueba de provocación).

La experiencia alcanzada con este protocolo, junto a la evidencia cada vez mayor de la relación existente entre la atrofia vellositaria y el aumento en la positividad de los anticuerpos serológicos, así como con los estudios genéticos, fueron la base de que estas normas fueran revisadas en el año 1990 (2). Según estas recomendaciones el diagnóstico de EC se realizará en primer lugar mediante el hallazgo en el estudio histológico de la biopsia de intestino delgado de una mucosa histológicamente anormal, y en segundo lugar por la clara remisión clínica tras inicio de la dieta de exclusión de gluten, con cese de todos los síntomas de la enfermedad. En esta revisión se puntualiza que la segunda y tercera biopsia solo serían necesarias en niños pequeños (menores de 24 meses), si existen dudas sobre el diagnóstico histológico inicial (no se realizó la 1ª biopsia, la muestra se considera inadecuada o los hallazgos histológicos de la misma no fueron específicos) y cuando la respuesta clínica a la exclusión del gluten no resulta concluyente.

En enero de 2012 se presentó una nueva revisión de los mismos por parte de la ESPGHAN (3). El principal cambio introducido sería el hecho de que un nivel de anticuerpos antitransglutaminasa tisular tipo 2 (Ig A) por encima de 10 veces el límite alto de la normalidad puede ser diagnóstico de EC sin precisarse biopsia intestinal.

Anticuerpos en el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Los principales anticuerpos usados en el diagnóstico de la enfermedad celíaca son:

- **Anticuerpos antiendomisio (EMA):** dirigidos contra una proteína que se encuentra en el tejido conectivo que rodea al músculo liso o endomisio. El de tipo Ig A es el de mayor exactitud diagnóstica, con una sensibilidad del 97 al 100%, y especificidad del 98 al 99% (88)(89)(16)(90)(91)(92)(93)(94). Produce un patrón característico en la tinción, que se visualiza mediante inmunofluorescencia indirecta (95)(96).
- **Anticuerpos antitransglutaminasa tisular (tTG):** dirigidos contra la enzima transglutaminasa tisular (18). Tanto los de tipo IgA como los de tipo IgG tienen alta sensibilidad (entre el 90-98%), algo mayor en los IgA, presentando también una alta especificidad (entre el 95-98%) (97)(98)(99)(100).

El ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (**ELISA**) para los anticuerpos IgA anti-tTG es en este momento fácilmente disponible en nuestro medio, siendo una técnica con ciertas ventajas respecto al ensayo de inmunofluorescencia utilizado para detectar los anticuerpos IgA del endomisio: más fácil de realizar, con menos dependencia del observador y

con menor coste (101). Además contamos con el aumento en la precisión diagnóstica que supone el uso de tTG humana en lugar de los preparados de tTG no humanos usados en los primeros kits de inmunoensayo.

- **Anticuerpos antigliadina (AGA).** Distinguimos dos tipos: IgG con una sensibilidad entre el 75 y el 85%, especificidad del 75-90%, y un porcentaje de falsos positivos entre el 30 y 50% (102)(103)(104), siendo encontrados también en enfermedad de Crohn, enteritis eosinofílica y en algunos individuos aparentemente sanos, por lo que su utilidad clínica controvertida (105)(106)(107). Los IgA tienen una sensibilidad del 80-90%, y una especificidad entre el 85-95% (108).

La deficiencia selectiva de IgA es más frecuente entre la población celíaca que en la población general (1 caso por cada 40 y 1 caso por cada 400 respectivamente) (109)(110). Por tanto, tendremos que medir el nivel total de IgA y en caso de un déficit selectivo del mismo, emplear test para anticuerpos de tipo IgG (111). En estos casos es muy útil el **uso de AGA de tipo IgG antipéptidos desamidados de gliadina** (112). La desaminación selectiva de la gliadina por la enzima tTG aumenta la afinidad de unión a los AGA, lo que permite mayor exactitud en el diagnóstico de la enfermedad (101).

En 2012 la ESPGHAN aconseja la selección y orden por el que debemos guiarnos en la aplicación de estos estudios en el proceso diagnóstico de esta enfermedad (3).

1.G. Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad celíaca es la dieta estricta de exclusión de gluten, lo que incluye eliminar trigo, centeno y cebada. Ciertos estudios clínicos demuestran que la mayoría de los pacientes celíacos (hasta 95%) toleran la ingesta de avena (principalmente aquellos casos leves y en remisión), pudiendo mejorar el contenido nutricional de la dieta y de la calidad de vida (113)(114)(115). Pero en pediatría su inclusión en la dieta sigue siendo controvertida, no disponiéndose en el momento actual de estudios concluyentes (116)(117)(118).

Terapias en investigación

Es interesante actualmente la investigación de terapias con **enzimas recombinantes** que digieran la fracción tóxica de las fracciones de gliadina en el estómago o en la porción superior del intestino delgado (119).

Otra tendencia en el campo de la investigación son las terapias que pretenden el **cese de la respuesta inmune anormal** presente en la enfermedad, mediante el bloqueo de la unión de la gliadina deaminada al receptor HLA-DQ2 o HLA-DQ8, por ejemplo, o por bloqueo de la acción del anticuerpo anti-tTG.

En el momento actual estas terapias aún están lejos de ser una realidad en la práctica clínica, principalmente por los efectos secundarios que pueden provocar.

1.H. Factores de riesgo

Podemos agruparlos en tres pilares para su mejor comprensión: alteración inmunitaria, susceptibilidad genética y la influencia de factores externos.

1.H. 1. Alteración inmunitaria

Ya nombramos, en el apartado de aspectos históricos, el descubrimiento fundamental realizado por **Dicke** (120)(8) y corroborado por los estudios posteriores de **Anderson** (121), en el que se identificaba la “masa de gluten resultante a la extracción de almidón y otros componentes de la harina de trigo” como parte dañina fundamental en la etiología de la enfermedad celíaca.

El estudio de la fracción del trigo responsable de la enfermedad celíaca ha sido minucioso en los últimos años. Se ha situado la porción responsable de su toxicidad en su parte proteica, aunque la estructura precisa que causa este trastorno es aún desconocida (122)(123)(124). Las proteínas del trigo se dividen, dependiendo de sus características de solubilidad, en:

- Prolaminas: soluble en etanol.
- Gluteninas: parcialmente soluble en soluciones alcalinas o en ácidos diluidos.
- Globulinas: soluble en NaCl al 10%.
- Albúmina: soluble en agua.

El término “gluten” engloba la fracción soluble en etanol (principalmente prolaminas) y las gluteninas. Las prolaminas en el trigo se denominan también gliadinas. Las prolaminas de otros cereales también son consideradas gluten, y nombradas de acuerdo a su fuente: secalinas de la cebada, hordeínas del centeno, aveninas de la avena y zeínas del maíz.

La relación taxonómica entre ellas nos permite predecir su toxicidad con respecto a la enfermedad celíaca. Las prolaminas provenientes del trigo, cebada, centeno y avena presentan un ancestro común que, a pesar de sus grandes diferencias genéticas, les hace presentar mecanismos de inmunidad cruzada (125)(126).

En suero de pacientes celíacos se determinó la presencia de **autoanticuerpos** que, además de la evidente ventaja diagnóstica, ayudó a comprender la inmunopatología de la enfermedad. Se describen, en un principio, anticuerpos producidos por células B de la lámina propia del intestino delgado, contra **la gliadina y el endomisio**, una estructura situada principalmente en el tejido conectivo del músculo liso. Posteriormente se describieron los anti **transglutaminasa tisular** (18)(127)(128), quedando así identificado como el principal **autoantígeno**.

La TGt y la gliadina intervienen en el mismo tipo de reacciones biomoleculares. Al unirse forman nuevos **epítomos**, con unión muy eficaz a **DQ2 y DQ8**. Así son reconocidas por LT CD4+ **específicos para gliadina**, y esto da lugar a la activación de LB que forman los autoanticuerpos antes indicados (129)(130)(131).

La principal diferencia con las enfermedades autoinmunes clásicas radica en esta explicación: existe un **mediador externo (gluten)** necesario para la producción de la autoinmunidad. Y de aquí la importancia de la dieta exenta de gluten como principal tratamiento, algo no posible en el resto de enfermedades autoinmunes.

A esto se añade la descripción, en estudios recientes, de la posible existencia de una alteración de la inmunidad no dependiente de la exposición al gluten (132).

1.H. 2. Susceptibilidad genética

Siendo en nuestro medio la exposición al gluten prácticamente universal, es claro que solo algunos individuos son “hipersensibles” a esta fracción proteica desarrollando finalmente la enfermedad.

La sospecha de una influencia genética surge desde fases tempranas del estudio de la enfermedad por una mayor incidencia familiar de la misma, junto a estudios de concordancia clínica en gemelos idénticos. Se observa, respecto a la población general, un aumento de la frecuencia intrafamiliar. Posteriores estudios muestran una mayor asociación a determinados subtipos del complejo HLA, siendo la más importante aquella que lo relaciona con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, la molécula DQ2, codificada por la combinación alélica DQA1*0501 y DQB1*0201(133), encontrada hasta en un 93% de los pacientes y en el 4% por la molécula DQ8 codificada por los genes DQA1*0301 y DQB1*0302. A pesar de la fuerte asociación con el complejo HLA, existe solo de un 30 a un 50% de concordancia entre hermanos HLA idénticos, frente a una concordancia aproximada del 100% en gemelos monocigóticos, según algunos estudios. El riesgo en parientes de primer grado está entre aproximadamente el 10 y el 20% (133)(134).

En cuanto a su incidencia general, existe hasta un 30-40% de la población considerada sana que presenta DQ2. La contribución del HLA en el desarrollo de la enfermedad celíaca entre hermanos se estima en torno al 36%(135).

Se sospecha la existencia de otros genes influyentes en la enfermedad, probablemente no ligados al HLA, y parece que con una herencia autonómica recesiva (135)(136). Se han efectuado dos búsquedas sobre el genoma humano (137)(138), no habiendo dado resultados significativos. Se ha encontrado alguna

asociación con el cromosoma 15q26, el cual también contiene un locus relacionado con la susceptibilidad a DM Tipo 1 (136), con el cromosoma 6p (136), 5q, 19p (139) y probablemente 11q (137). Son numerosas las búsquedas también realizadas en población española detectándose una posible asociación con los locus 3p21 y 2q12 (140), sin otras confirmaciones establecidas (141) (142)(143)(144). Por último, se encuentra en estudio la afectación de los genes que codifican para los receptores de célula T a/b y g/d, sin evidencias de asociación (145) (146).

Existen también estudios que relacionan determinados subtipos de HLA con diferentes formas de presentación de la enfermedad celíaca. En este sentido, en un estudio del 2006 (147) se describe la presencia del alelo DQB1*0201 en homocigosis asociado a una forma más severa de enfermedad celíaca, con mayor atrofia vellositaria, menor edad de comienzo, diarrea más severa y niveles más bajos de hemoglobina en el momento del diagnóstico, así como una recuperación más lenta de la atrofia vellositaria tras la retirada del gluten de la dieta. Estos hallazgos no fueron confirmados en estudios posteriores (148).

En cualquier caso, existe hasta un 30-40% de población general que presenta los alelos de riesgo y no desarrolla la enfermedad (149). También existen gemelos monocigotos en los que la expresión clínica es muy diferente (150).

En resumen, podemos decir que estos datos apuntan a la existencia de otros factores genéticos y no genéticos (factores externos) que influyen en la expresión de esta enfermedad.

1.H. 3. Influencia de factores externos

De lo anteriormente expuesto se deduce que la exposición al gluten y la genética no explican el 100% de los casos de celiaquía. Existen indicios de que otros factores ambientales también podrían influir en el desarrollo de esta patología.

1.H.3.1- FACTORES EXTERNOS EN RELACIÓN A LA INGESTA DE GLUTEN

En el estudio de estos factores resultó especialmente importante la descripción de la denominada "**Epidemia Sueca**", descrita en los años 90 (151)(152) al observarse entre los años 85-95 un incremento de 4 veces el número de casos de EC, correspondiendo la mayoría a lactantes con sintomatología digestiva.

Los principales factores identificados fueron:

- Edad de introducción del gluten.
- Cantidad de gluten introducido.
- Prolongación o supresión de la lactancia materna en el momento de la introducción del gluten.

En esta población se observaron algunos datos importantes para el conocimiento de la patología:

- El riesgo de EC era el doble para mujeres que para hombres, lo que podría deberse a una mayor vulnerabilidad genética de las mujeres a factores medioambientales y/o en una mayor predisposición a la alteración inmunitaria presente en la EC. Posteriormente Ivarsson (153) profundiza en el tema de la influencia del sexo, puesto que también otras enfermedades autoinmunes comparten factores de riesgo genéticos, y muchos de estos loci podrían verse influidos por el género del portador (154). Según su estudio, la vulnerabilidad sería mayor si la exposición a factores ambientales desencadenantes se produce durante etapas precoces de la vida (antes de los dos años), siendo mayor el riesgo de sufrir EC también durante el resto de su infancia. Queda menos claro si las distintas condiciones de vida de niños y niñas podrían conducir a una forma diferente de exposición de los factores ambientales que potencialmente podrían influir.
- El riesgo para EC era mayor para los niños (menores de 2 años) nacidos en los meses de verano. Los niños nacidos en verano podrían estar expuestos a infecciones víricas ambientales en una edad de mayor riesgo. Posteriormente otros estudios confirman esta tendencia, apuntando que la influencia estacional parecía mayor en niños que en niñas (155).

Ivarsson, en 2005, (156) plantea un estudio a largo plazo de la **incidencia acumulada por edad**, que permite valorar el tiempo de mayor riesgo de padecer una enfermedad en un grupo con una

exposición desfavorable. En el seguimiento a largo plazo de cohortes epidémicas y postepidémicas se plantea la existencia o no de un “efecto cohorte”, pretendiendo observar si hay diferencia en el exceso de riesgo para enfermedad celíaca a lo largo de la vida.

También idea un modelo multifactorial para la celiarquía. El fallo en la tolerancia oral al gluten tendría su origen en factores con distinta importancia:

- **Causas necesarias**, sin las cuales la enfermedad no se desarrollaría: susceptibilidad genética y la introducción del gluten en la dieta.
- **Causas componentes**, que contribuirían a su aparición: grandes cantidades de gluten, ausencia de lactancia materna y episodios infecciosos de repetición.
- La combinación de los factores causales necesarios y uno o más de los componentes daría lugar a una **causa suficiente**, y el desarrollo de la enfermedad sería inevitable.

Los **factores estructurales** serían, por ejemplo, las recomendaciones dietéticas por parte de los organismos de sanidad. Y los **factores asociados**, como el nacimiento en una u otra estación del año o la condición socioeconómica, serían marcadores de un aumento del riesgo de enfermedad, pero no serían considerados como un efecto causal por sí mismos.

Las diferencias entre distintos países con carga genética parecida nos hablan de la importancia de los factores no genéticos. Suecia y Finlandia tienen formas distintas de presentación de la enfermedad, predominando en Suecia las formas digestivas en niños menores de 2 años y en Finlandia las formas paucisintomáticas. Esto parece relacionarse con que a los 9 meses los niños suecos consumen 3 veces la cantidad de gluten que los niños en Finlandia y a los 12 meses, el doble (157). En cambio, en países como Estonia, con un consumo muy bajo de gluten, la incidencia de EC es muy baja (158).

Las formas silentes o atípicas son más prevalentes en Estados Unidos, lo que podría deberse a factores ambientales o factores genéticos, no HLA, ya que la frecuencia de DQ2, DQ8 es similar a la europea.

Estudios realizados en individuos provenientes de India y asentados en Inglaterra, muestran una prevalencia similar de EC. Por tanto, se piensa que incluso en poblaciones que no derivan genéticamente de la europea, si se les somete a una dieta rica en gluten llegan a presentar cifras similares de este trastorno (33). De nuevo los factores ambientales parecen tener una importancia determinante en la manifestación de la enfermedad, aunque desde luego no exclusiva.

Los esfuerzos se han dirigido, aún sin resultados definitivos, a la investigación de cuál es la secuencia de aminoácidos o epítipo en la proteína del cereal que provoca esa activación anómala de la inmunidad en individuos susceptibles genéticamente.

Los estudios relativamente recientes de la epidemióloga sueca **Ivarsson** (159), sugieren que la introducción paulatina del gluten, mientras el lactante (niño menor de 2 años) sigue alimentándose con leche materna, disminuye el riesgo de aparición de formas clínicas sintomáticas de forma precoz, y probablemente también ocasionaría un efecto protector en la primera infancia. Propone posponer en lo posible la introducción de la lactancia artificial y la cantidad de gluten en edades tempranas de la vida. La introducción del gluten, según las directrices pediátricas en Suecia, se recomendaría a partir de los 6 meses. La influencia de la edad en la revisión realizada por **Ivarsson** no queda clara como un factor independiente de otros, sino que quedaría ligado a la existencia de otras exposiciones, como son la lactancia materna o la cantidad de gluten aportado.

En cuanto a la cantidad de gluten a aportar, tampoco existe un consenso. Aunque algunos estudios sí sugerían un modelo cuantitativo in vitro entre la expresión HLA-DQ y el número de células T estimuladas por péptidos del gluten, no se encuentra una respuesta clara en cuanto a si existe un efecto directo dosis-respuesta o hay un límite a partir del cual se desencadena la respuesta anómala.

Las investigaciones de Ivarsson se revelaron fundamentales, aunque la principal limitación de sus conclusiones es que solo estudia el impacto de los hábitos alimenticios en menores de dos años.

En este sentido, **Akobeng** et al. realizaron, en el año 2008, un meta-análisis de estudios observacionales, publicados entre 1966 y junio de 2004 (160), que examina la relación entre lactancia materna y desarrollo de enfermedad celíaca. Su conclusión más importante es que la lactancia materna ejerce un efecto protector frente a la aparición de la enfermedad celíaca, principalmente de dos modos: administración conjunta en el período de introducción del gluten en la dieta y mediante el aumento de su duración en el tiempo. Pequeñas cantidades de gluten presentes en la leche materna tendrían un papel inmunomodulador de la respuesta frente al gluten, al igual que sucede con otras proteínas alimentarias. No se ofrecen datos contundentes acerca de si la protección frente a la enfermedad es permanente o solamente supone un retraso en la aparición de la sintomatología.

Otros estudios recientes en población española confirman este papel inmunomodulador y protector de la leche materna, en relación a su vez con subpoblaciones linfocitarias específicas (161).

Por otro lado, **Norris** se encargó de dirigir un estudio prospectivo y observacional en USA (Denver, Colorado), publicado en 2005 (162). Abarca los años del 1994 al 2004 incluyendo 1.560 niños con riesgo aumentado de sufrir enfermedad celíaca (con expresión de alelos HLA-DR3 o DR4, o por tener un familiar de primer grado con diabetes tipo 1). La media de seguimiento fue de 4.8 años. Encuentra que la introducción del gluten antes de los 3 meses de vida del niño incrementa el riesgo de sufrir EC. Pero, a diferencia de lo que se sugiere en los estudios de los investigadores europeos, creen que esperar más allá del séptimo mes o

más tarde también aumentaría el riesgo de celiaquía, por lo que recomiendan la introducción del gluten entre el 4º y 6º mes de vida. Para intentar explicar el aumento de riesgo por una introducción temprana de gluten, apuntan la idea de la inmadurez de la barrera epitelial intestinal, que permite el paso de la gliadina, lo que desencadena la respuesta inmune anómala, incluso con pequeñas cantidades de estos péptidos, en niños susceptibles.

Más difícil sería la explicación de la intolerancia al gluten en lactantes mayores. Según sus datos, al introducir más tarde el gluten también se tiende a hacerlo en mayores cantidades que en niños más pequeños, por sus mayores necesidades dietéticas. Estas mayores cantidades de gluten cada día, en una primera exposición, permitirían también más fácilmente el paso de la barrera intestinal, a pesar de su mayor madurez respecto a niños menores. La gliadina podría actuar, además, activando enterocitos dependientes de zonulina, lo que aumentaría la permeabilidad intestinal.

Encuentran también una aparición más tardía de positividad de anticuerpos TGt en niños menores de 3 años, achacándolo a una respuesta más lenta de un sistema inmune aún inmaduro. Esto se refleja en la recomendación de que el *screening* de autoanticuerpos en niños de riesgo se haga más allá de los 3 años, pues de ese modo es más probable que hayan recibido una dieta con contenido adecuado de gluten, al menos durante un año, y se haya dado tiempo suficiente a la reacción inmunitaria de intolerancia al mismo. Se refiere también asociado un aumento de otros datos de autoinmunidad en niños menores de 3 o mayores de 7 meses

expuestos al gluten respecto a los que se les introdujo entre los 4 y 6 meses, con un aumento de anticuerpos anti islotes pancreáticos.

Otros investigadores, en cambio, no observan claramente tanto el efecto protector de la lactancia materna frente a la celiaquía, como la relación entre la edad de introducción del gluten y un aumento de riesgo de autoinmunidad (163). Comparándolo con los resultados positivos en estudios europeos, se refiere que probablemente la causa de la diferencia estaría en las distintas prácticas en la dieta infantil. En Estados Unidos la primera exposición a trigo, cebada o centeno se daría en la forma de cereales infantiles, que no sustituyen la lactancia materna y, de hecho, no se correlaciona con su duración. Para ellos esto sería diferente a lo publicado en otros países europeos, por ejemplo en Suecia, uno de los lugares donde principalmente se han realizado los estudios que corroboran el efecto protector de la leche materna. Recalcan la importancia de aclarar posibles diferencias dietéticas entre países para justificar los resultados.

En estudios recientes se revisan de nuevo estas cuestiones en las últimas décadas, quedando aún algunas abiertas (164)(165). En cualquier caso las recomendaciones efectuadas por la ESPGHAN en 2008 (166) hablan de una introducción preferente del gluten no demasiado temprana (<4 meses) ni demasiado tardía (>7 meses), intentando hacerlo en pequeñas cantidades que se aumentarían de manera progresiva, manteniendo en este tiempo la lactancia materna. De esta manera, se intenta aprovechar esta ventana de modulación de la respuesta inmune en la mucosa intestinal de posibles sujetos predispuestos para la celiaquía.

1.H.3.2- OTROS FACTORES EXTERNOS

Existen numerosos factores no dietéticos que han querido ser relacionados con la celiaquía, aunque aún no existen conocimientos suficientes para identificar una relación causal. Destacamos los siguientes:

1. La exposición a infecciones en el período de lactante.

Su posible influencia fue apuntada ya en el estudio de **Ascher** et al (157). Se baraja la posibilidad de que la similitud inmunológica entre secuencias de la gliadina y patógenos enterales esté implicada en la respuesta alterada a los antígenos del gluten. En este sentido, destacamos el estudio realizado por **Kagnoff** et al, en el que el análisis de la alfa gliadina demuestra una región de aminoácidos homóloga a una proteína del adenovirus 12 (E1B, 54KDa), sugiriendo que la exposición a este virus en una persona susceptible podría influir en el desarrollo de la EC por un mecanismo de inmunidad cruzada (167)(168). El análisis de anticuerpos de pacientes con EC (mayoritariamente niñas) presentaba un aumento de anticuerpos IgG para esta proteína respecto al grupo control, con un papel que aún ha de ser bien determinado. Posteriormente a estos datos encontramos estudios similares que los apoyan (169)(170) y otros que no lo hacen (171)(172)(173), no habiéndose demostrado definitivamente la relación del virus y la enfermedad.

También se ha estudiado la asociación entre adenovirus 12 y otras posibles causas infecciosas (citomegalovirus, virus del herpes simple) por técnicas de PCR para detección del ADN del virus, sin ser encontrado en una concentración significativa.

Algunos estudios han apuntado hacia la relación entre el desarrollo de EC y la infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Una serología positiva para EC (anti-tTG y EMA) sería encontrada hasta en un 2% de pacientes con infección crónica por VHC, aunque no se refiere la evaluación de la biopsia intestinal (174).

Otros estudios apoyan una más alta prevalencia de AGA en todos los grupos de pacientes con enfermedad hepática respecto a afectos por otras enfermedades gastrointestinales, excluyendo EC, y respecto a pacientes sanos (175)(176). Por otro lado, también se ha referido la infección por VHC como la hepatopatía más común asociada con el desarrollo de EC (176).

También otros agentes infecciosos han sido relacionados con la aparición de EC, en su mayoría descritos como casos aislados: *Campylobacter jejuni* (177), *Giardia lamblia* (178), rotavirus (179) o enterovirus (180).

En este sentido, sin profundizar en el tipo de infección causante, Ivarsson propone, en el modelo multifactorial presentado en 2005, que entre los “factores causales componentes” podría participar también la presencia de infecciones que facilitarían la penetración del antígeno, o que podrían hacer virar la respuesta inmune hacia el tipo con T-helper, propio de la inmunopatología celíaca. En cuanto a los resultados, en su estudio encuentran que los niños que experimentan 3 o más infecciones antes de los 6 meses de edad tendrían un aumento de riesgo para la EC antes de los 2 años de edad. Este riesgo aumentaría en el caso de introducir el gluten en grandes cantidades (156).

2. El mes de nacimiento.

En estudios suecos se observó una relación temporal entre el mes de nacimiento y la aparición de EC. En el estudio de Ivarsson presentado en 2003 (155) se estudia prospectivamente un grupo de niños menores de 15 años desde 1973 a 1997. Se observó un aumento del riesgo de EC en niños menores de 2 años nacidos durante el verano (meses cálidos) respecto a los nacidos en invierno (meses fríos). El riesgo de enfermedad celíaca para las niñas menores de 2 años era dos veces mayor que para los niños. Pero de forma sorprendente el patrón estacional era menos pronunciado en niñas que en niños. La diferencia en tasas de incidencia en nacidos en verano e invierno fue aún mayor en los niños pertenecientes a la época de la “epidemia sueca” (1985-1995), respecto a las etapas anterior y posterior. Se postula la importancia de infecciones durante la vida fetal más frecuentes durante el invierno. Además, los niños nacidos en verano frecuentemente introducen el gluten y eliminan la lactancia materna durante el invierno (aproximadamente a los 6 meses de vida), justo cuando es más probable llegar a infectarse por adenovirus u otros agentes infecciosos.

Las infecciones en el período neonatal o las que se dan de forma repetida en el primer año de vida, junto a la introducción del gluten en la dieta, aumentarían el riesgo de EC. Esta estacionalidad no se encontraría en los niños de 2 a 15 años, por lo que se supone que la exposición estacional solo causaría su efecto si se produce en los primeros años.

Se ha referido también un aumento de riesgo de diabetes tipo 1 en niños que sufren infecciones virales repetidas en etapas precoces de la

vida (181) o incluso intraútero (rubeola, adenovirus) (182)(183). También se ha comunicado un aumento de los niños con diabetes tipo 1 en niños nacidos en verano (184)(185). Por semejanza en algunos aspectos ya comentados de la DM tipo 1 y la EC se observan estos datos comunes como apoyo para creer en la influencia causal de la exposición estacional y la aparición de EC.

3. Otros

Se ha estudiado la posible influencia del ambiente intrauterino y de los primeros meses de vida en el riesgo de padecer EC. El sistema inmune del niño en esta etapa sería aún inmaduro, dependiente de factores preformados procedentes de la madre, y con implicaciones en el fallo en la tolerancia al gluten que después se produciría: IgG de paso transplacentario, IgA secretora en la leche materna, lactoferrina y oligosacáridos, entre otros (186).

Estudios recientes sobre población española otorgan también un papel protector inmunomodulador a determinados ambientes microbióticos intestinales, relacionados a su vez con la presencia o no de la lactancia materna en estos primeros meses de vida (187) (188).

En un estudio realizado en población sueca en el que se analizaban numerosas variables maternas (edad materna, paridad, hábito tabáquico, preeclampsia, duración de la gestación, peso al nacimiento por edad gestacional, test de Apgar, ictericia neonatal, infecciones neonatales, incompatibilidad sanguínea materno-fetal, transfusión, fototerapia), se observó un aumento del riesgo para EC en los niños con exposición a

infecciones neonatales y aquellos pequeños para la edad gestacional, siendo estos factores independientes uno del otro (189).

Este hecho podría verse influido por la probabilidad de que la madre fuese una paciente celíaca no diagnosticada, pues algunos estudios han relacionado este hecho con el bajo peso al nacimiento (190). En cambio, el hecho de la existencia del padre no diagnosticado no parece influir en el bajo peso al nacimiento (191).

Otro aspecto estudiado es la condición socioeconómica en relación con la EC. Algunos estudios muestran (192) que las familias con una condición socio-económica baja tendrían un mayor riesgo de EC respecto a aquellas de clase media o alta, incluso tras ajustar posibles diferencias en cuanto a prácticas de alimentación y procesos infecciosos, sin conocerse que exposiciones o factores influirían en el hecho. Un reciente estudio sueco en menores de 2 años también apoya esta idea, principalmente en el grupo de varones y condicionado por el área de residencia(193).

En sentido contrario, Kondrashova et al refieren un cierto “efecto protector” de la pertenencia a un estrato socio-económico más bajo con peores condiciones sanitarias, en estudios que comparaban un grupo de población rusa con otro de origen finlandés (194).

2. OBJETIVOS

Nuestro objetivo primario ha sido conocer si determinados factores externos, en individuos susceptibles, son capaces de influir directamente en la aparición de la enfermedad, o si solo actúan como moduladores en el momento y forma de presentación de la misma. Esto permitiría:

- Identificar a los grupos de población con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.
- Proponer la realización de medidas preventivas en los mismos.

Para conseguirlo se proponen los siguientes objetivos secundarios:

1. Realizar un estudio descriptivo de la población celíaca implicada en cuanto a datos epidemiológicos, clínicos, antropométricos, de laboratorio e histológicos.
2. Estudiar la evolución en el tiempo de los enfermos celíacos, desde el inicio del tratamiento hasta la última visita registrada.
3. Estudio de los medios de diagnóstico, su influencia y cambio a lo largo del tiempo.
4. Conocer la influencia de los factores ambientales estudiados en la forma de presentación de la enfermedad mediante un estudio comparativo de casos- controles

3. POBLACIÓN Y MÉTODOS

3.A- POBLACIÓN ESTUDIADA

3.A.1- POBLACIÓN CELÍACA

Se recogieron las variables estudiadas en todos los casos de celiaquía seguidos en la Sección de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid a los que se tuvo acceso desde el 1 de enero de 1967 hasta el 31 de diciembre de 2008.

3.A.2- POBLACIÓN CONTROL

Por cada caso de EC se recogió un control sano, con los **requisitos**:

- Sin enfermedad celíaca conocida.
- Perteneciente al mismo área de Salud (Área 7 de la CAM)
- Coincidente en edad y sexo.

Se consideró **criterio de exclusión** pertenecer a algún grupo considerado de riesgo:

- Pariente de primer grado de paciente celíaco
- Diabetes tipo I
- Enfermedades tiroideas
- S. de Down
- S. de Turner
- S. de Williams
- Déficit IgA
- Familiares de primer grado de EC
- Patología digestiva
- Anemia ferropénica
- Dermatitis herpetiforme
- Talla baja
- Anemia ferropénica
- Pubertad retrasada
- Artritis
- Epilepsia con calcificaciones occipitales
- Aftas recidivantes

3.B- RECOGIDA DE DATOS

3.B.1- POBLACIÓN CELÍACA

- El **método utilizado** fue:
 - Revisión de historias clínicas.
 - Recogida en hoja de cálculo Microsoft Office Excel 2003.
- **Hoja de recogida de datos:**

Mostramos a continuación una guía para un mejor seguimiento posterior.

3.B.1.1- DATOS RECOGIDOS AL DIAGNÓSTICO:

- DATOS DEMOGRÁFICOS
- HISTORIA NUTRICIONAL
- HISTORIA MÉDICA PREVIA
- HISTORIA ACTUAL
- DATOS ANTROPOMÉTRICOS
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

3.B.1.2- DATOS RECOGIDOS DURANTE SU SEGUIMIENTO:

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A continuación detallamos los datos recogidos.

3.B.1.1- DATOS RECOGIDOS AL DIAGNÓSTICO:

- DATOS DEMOGRÁFICOS

1.- Fecha de nacimiento

2.- Género

1.- Hombre

2.- Mujer

3.- Edad al diagnóstico

4.- País madre:

0.- España

1.- Magreb

2.- Latinoamérica

3.- Subsahariano

4.- Unión Europea

5.- Otros

5.- País padre:

0.- España

1.- Magreb

2.- Latinoamérica

3.- Subsahariano

4.- Unión Europea

5.- Otros

6.- Familiares celíacos:

- **Primer grado:** padres y hermanos.

-**Segundo grado:** hermanos de padre-madre, hijos de hermanos de padre-madre, abuelos.

0.- No

1.- Familiares de 1º grado

2.- Familiares de 2º grado

3.- Ambos (de 1º y 2º grado)

4.- Desconocido

- **HISTORIA NUTRICIONAL**

7.- Lactancia Materna:

0.- No

1.- Sí

2.- Desconocido

8.- Duración de la lactancia materna (en meses):

Se considera lactancia materna, exclusiva o mixta, en período superior a 15 días.

9.- Introducción del gluten conocida:

0.- No

1.- Sí

10.- Edad de introducción del gluten (en meses).

- HISTORIA MÉDICA PREVIA

11.- Historia de gastroenteritis aguda en los 6 meses previos al diagnóstico:

- 0.- No
- 1.- Sí
- 2.- Desconocido

12.- Nº de Episodios: valor numérico

13.- Necesidad de Ingreso

- 0.- No
- 1.- Sí
- 2.- Desconocido

14.- Etiología Conocida:

- 1.- Negativo
- 2.- Rotavirus
- 3.- Campylobacter
- 4.- Salmonella
- 5.- Desconocida
- 6.- No realizado
- 7.- Otros

15.- Historia de Infecciones Respiratorias Agudas en los 6 meses previos al diagnóstico:

Se incluyen infecciones respiratorias agudas de vías altas y bajas:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

16- Historia de Enfermedades Exantemáticas en los 6 meses previos al diagnóstico:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

17- Historia de Muguet en los 6 meses previos al diagnóstico:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

- HISTORIA CLÍNICA ACTUAL

18.- Forma de presentación clínica:

- 1.- Clásica
- 2.- Paucisintomática / Atípica
- 3.- Silente

➤ *Síntomas / Signos al diagnóstico*

En esta variable se registrarán todos los síntomas o signos de presentación de la enfermedad. Las posibles opciones en los distintos apartados son:

- 0.- No
- 1.- Sí
- 2.- Desconocido

19.- Hiporexia

20.- Diarrea

21.- Cambio Carácter

22.- Pérdida Peso

23.-Síntomas Digestivos Leves (estreñimiento, flatulencia, diarrea crónica inespecífica, etc.)

24.- Distensión Abdominal

25.- Hábito Malabsortivo

26.- Dermatitis Herpetiforme

27.- Alteraciones del Esmalte

28.- Talla Baja

29.- Anemia Ferropénica

30.- Pubertad Retrasada

31.- Hipertransaminasemia

32.- Artritis

33.- Epilepsia con Calcificaciones Occipitales

34.- Aftas Recidivantes

35.- Dolor abdominal recurrente

36.- Otros

➤ *Condiciones Asociadas*

Situaciones que motivaron el estudio de la enfermedad celíaca.

Las posibles opciones son:

0.- No

1.- Sí

2.- Desconocido

37.- Diabetes Tipo I

38.- Enfermedades Tiroideas

39.- S. de Down

40.- S. de Turner

41.- S. de Williams

42.- Déficit selectivo IgA (valor <5mg/dl)

43.- Familiares de primer grado de EC

44.- Otros

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS

45.- Talla (en centímetros).

46.- Peso (en kilogramos).

47.- Índice de Masa Corporal: $\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$

48.- Índice Nutricional de Waterloo: índice nutricional en %, utilizando la fórmula: $(\text{peso actual} / \text{peso en P50 para talla actual}) * 100$.

- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- *Datos analíticos generales*

49. Ig A sérica (mg/dl)

50. Hemoglobina (g/dl)

51. VCM (%)

52. HCM (fl)

53. Transaminasas: GOT, GPT (U/l)

54. Proteínas totales (g/dl)

55. Colesterol total (mg/dl)

56. Triglicéridos (mg/dl)

- *Marcadores Serológicos*

57.- Ac. Antitransglutaminasa IgA:

58.- Ac. Antiendomiso IgA:

59.- Ac. Antigliadina IgA:

60.- Ac. Antitransglutaminasa IgG:

61.- Ac. Antiendomiso IgG:

62.- Ac. Antigliadina IgG:

➤ *Biopsia intestinal*

63.- Fecha de la Biopsia.

64.- Lesión Histológica (Marsh / Oberhuber):

- 1.- Infiltrado LIE (tipo 1)
- 2.- Hiperplasia de criptas + LIE (tipo 2)
- 3.- Atrofia leve (tipo 3a)
- 4.- Atrofia moderada (tipo 3b)
- 5.- Atrofia total (tipo 3c)
- 6.- Biopsia no realizada

➤ *Datos genéticos*

65.- Fenotipo HLA:

- 1.- DQ2
- 2.- DQ8
- 3.- DQ2/DQ8
- 4.- Otros

3.B.1.2- DATOS RECOGIDOS DURANTE SU SEGUIMIENTO:

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS

- *Segunda visita* (al año de retirada del gluten)

- 66.- Talla** (en centímetros).

- 67.- Peso** (en kilogramos).

- 68.- Índice de Masa Corporal:** $\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$

- 69.- Índice Nutricional de Waterloo:** índice nutricional en %, utilizando la fórmula: $(\text{peso actual} / \text{peso en P50 para talla actual}) * 100$.

- *Tercera visita* (última anotada en la historia clínica):

- 70.- Talla** (en centímetros).

- 71.- Peso** (en kilogramos).

- Índice de Masa Corporal:** $\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$

- 72.- Índice Nutricional de Waterloo:** índice nutricional en %, utilizando la fórmula: $(\text{peso actual} / \text{peso en P50 para talla actual}) * 100$.

- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- *Última biopsia* anotada en la historia clínica:

- 73.- Fecha de la Biopsia.**

- 74.- Lesión Histológica (Marsh / Oberhuber)**

3.B.2- POBLACIÓN CONTROL

- Los **métodos utilizados** fueron:
 - Revisión de historias clínicas.
 - Encuesta telefónica de datos no obtenidos en historia clínica.
 - Los datos de controles se obtuvieron de pacientes de otras consultas y del entorno del enfermo, respetando los criterios de exclusión.
 - Recogida en hoja de cálculo Microsoft Office Excel 2003.

- **Hoja de recogida de datos:**

A continuación exponemos una guía de los datos recogidos:

- DATOS DEMOGRÁFICOS
- HISTORIA NUTRICIONAL
- HISTORIA MÉDICA PREVIA

La hoja de recogida de datos detallada quedaría así expuesta:

- DATOS DEMOGRÁFICOS

1.- Fecha de nacimiento

2.- Género

1.- Hombre

2.- Mujer

3.- Edad en el momento del estudio

4.- País madre:

0.- España

1.- Magreb

2.- Subsahariano

3.- Latinoamérica

4.- Oriente Próximo

5.- Lejano Oriente

6.- Unión Europea

7.- Otros

5.- País padre:

0.- España

1.- Magreb

2.- Subsahariano

3.- Latinoamérica

4.- Oriente Próximo

5.- Lejano Oriente

6.- Unión Europea

7.- Otros

6.- Familiares celíacos:

- **Primer grado:** padres y hermanos.
- **Segundo grado:** hermanos de padre-madre, hijos de hermanos de padre-madre, abuelos.

0.- No

1.- Familiares de 1º grado

2.- Familiares de 2º grado

3.- Ambos (de 1º y 2º grado)

4.- Desconocido

- **HISTORIA NUTRICIONAL**

7.- Lactancia Materna:

0.- No

1.- Sí

2.- Desconocido

8.- Duración de la lactancia materna (en meses):

Se considera lactancia materna ya sea exclusiva o mixta en período superior a 15 días.

9.- Edad de introducción del gluten (en meses)

- **HISTORIA MÉDICA PREVIA**

10.- Historia de gastroenteritis aguda en los 6 meses previos al diagnóstico del caso:

0.- No

1.- Sí

2.- Desconocido

11.- Nº de Episodios: valor numérico

12.- Necesidad de Ingreso

- 0.- No
- 1.- Sí
- 2.- Desconocido

13.- Etiología Conocida:

- 1.- Negativo
- 2.- Rotavirus
- 3.- Campylobacter
- 4.- Salmonella
- 5.- Desconocida
- 6.- No realizado
- 7.- Otros

14.- Historia de Infecciones Respiratorias Agudas en los 6 meses previos al diagnóstico del caso:

Se incluyen infecciones respiratorias agudas de vías altas y bajas:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

15- Historia de Enfermedades Exantemáticas en los 6 meses previos al diagnóstico del caso:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

16- Historia de Muguet en los 6 meses previos al diagnóstico del caso:

- 0.- Ninguna
- 1.- Entre 1 y 2
- 2.- 3 o más de 3
- 3.- Desconocido

3.C- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo y de tipo **casos-control**, que se efectuó en dos fases:

- **Fase A: Registro retrospectivo**

Estudio epidemiológico en el que se recogió información (ver Hoja de Recogida de datos) de todos los pacientes a los que se tuvo acceso desde el año 1967 hasta el 31 de Diciembre de 2008.

- **Fase B: Estudio de casos-controles**

Estudio cuasiexperimental con grupo de control equivalente, analítico, que nos permitió comparar dos grupos de sujetos apareados en la población estudiada, casos y controles, en una relación 1:1, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión indicados en el apartado 3.A.2

3.D- MÉTODO ESTADÍSTICO

- ESTUDIO DESCRIPTIVO

Para las variables nominales o categóricas realizamos un estudio de frecuencias y porcentajes a partir de las tablas de contingencia que nos muestran la distribución de los participantes a lo largo de todas las categorías. En dichas variables no podemos sino calcular la moda –o categoría con mayor frecuencia absoluta– de entre los índices de tendencia central. Para variables ordinales o incluso para aquellas que, siendo cuantitativas inicialmente, se han agrupado sus valores en intervalos ordenados, hemos podido calcular la mediana como índice de tendencia central y el rango o amplitud como medida de dispersión. Sin embargo, la mayor parte de las variables tratadas son de tipo cuantitativo (de intervalo o de razón), por lo que el índice de tendencia central más adecuado, siempre y cuando la distribución no sea asimétrica, es la media aritmética. Hemos utilizado la desviación típica como índice de variabilidad o dispersión para estas variables.

- ESTUDIO INFERENCIAL

En el caso de las variables categóricas y a través de las tablas de contingencia, hemos utilizado el estadístico de contraste χ^2 , siempre y cuando se cumplieran sus requisitos respecto al número de casillas con frecuencia esperada menor a 5 (195). De lo contrario, hemos tomado como referencia el estadístico de razón de verosimilitudes que nos da una idea de la proporción de varianza de una de las variables explicada por las

variaciones de la otra. Cuando en las variables cruzadas en la tabla de contingencia se daba una ordenación de las categorías, hemos utilizado el estadístico no paramétrico Tau-b de Kendal para variables ordinales con su correspondiente contraste de significación.

Para las variables cuantitativas y siempre que se cumplieran los supuestos de normalidad (comprobado por la prueba z de Kolmogorov-Smirnov) y homocedasticidad (prueba F de Levene), hemos utilizado el contraste de hipótesis para la media con dos muestras independientes para modelos completamente aleatorizados y el de muestras dependientes o relacionadas para las comparaciones entre casos y controles, por tratarse en este último caso de sujetos apareados. En el caso de no cumplirse los supuestos, realizamos las pruebas no paramétricas correspondientes o la corrección de los grados de libertad de la t de Student en el caso de falta de homogeneidad. Para tres o más muestras, utilizamos el modelo de análisis de la varianza (ANOVA) con las pruebas robustas de contraste de medias de Brown-Forsythe en el caso en el que no se cumplieran los supuestos mencionados. Las comparaciones múltiples del ANOVA las realizamos mediante la prueba de Tukey en el caso de varianzas homogéneas y la prueba T2 de Tamhane cuando el supuesto no se cumplía (196).

3.E - TÉCNICAS EMPLEADAS

❖ TÉCNICA DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS

En primer lugar, se determinaron mediante ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) los niveles de anticuerpos IgG anti-péptidos deamidados de gliadina mediante el kit comercial de EUROIMMUN (REF EV 3011-9601 G ELISA Gliadin (GAF-3X)) y los niveles de IgA contra neo-epítopos de transglutaminasa tisular (tTG), empleando el kit comercial de AESKU DIAGNOSTICS (REF 3503 AESKULISA tTg-A New Generation). En aquellos pacientes en que se detectaron anticuerpos frente a tTG, se lleva a cabo la determinación por IFI (inmunofluorescencia indirecta) de los anticuerpos IgA anti-endomisio (REF 2155-1 ImmuGlo™ 6 well primate distal esophagus substrate slide, IMMCO DIAGNOSTICS), que son los anticuerpos que presentan mayor especificidad (97)(98)(99)(100).

La enfermedad celíaca presenta una prevalencia mayor entre individuos con deficiencia de IgA que en población general (109)(110). Por ello en aquellos individuos en que se observaban anticuerpos anti-gliadina pero no anti-tTG, se consideró necesario determinar los niveles de IgA para descartar que existiera deficiencia de IgA. En este caso se determinaron los anticuerpos IgG anti-endomisio.

❖ REALIZACIÓN DE LA BIOPSIA INTESTINAL Y ESTUDIO HISTOLÓGICO

Antes de la realización de la misma, se pidió consentimiento informado a los padres de los niños para llevar a cabo dicho procedimiento. Hasta el año 1998 la toma de biopsia se hacía con cápsula de biopsia peroral. A partir de este año se generaliza la realización de gastroscopia con videoendoscopio pediátrico Pentax EG 2700. La biopsia intestinal es tomada con pinzas pediátricas de biopsia en la unión duodenoyeyunal a la altura del ligamento de Treitz.

Las muestras obtenidas se estudia inicialmente con microscopio estereoscópico. Posteriormente es fijada en líquido de Bouin y enviada para estudio histopatológico, que se realiza mediante la tinción de hematoxilina- eosina.

La clasificación utilizada para su estudio fue la de Marsh-Oberhuber modificada (19)(20)(85)(86)(87). Se considera atrofia parcial ligera cuando histológicamente la altura de las vellosidades está entre 300 y 350 micras, atrofia parcial moderada entre 150 y 300 micras y atrofia parcial intensa entre 50 y 150 micras.

❖ TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS EN EL ESTUDIO GENÉTICO

Realizado por el Servicio de Inmunología de nuestro hospital. El DNA se extrae a partir de 5 ml de sangre periférica siguiendo el método de “Salting out” (197). El tipaje de los loci HLA-DQA y HLA-DQB se realiza mediante la técnica PCR-SSOP (Polymerase Chain Reaction – Sequence Specific Oligonucleotide Probe) (198). Esta técnica comienza con la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del segundo exón de los loci de interés, puesto que en ellos se concentra la variabilidad. A continuación, mediante la técnica de DOT-BLOT, el producto amplificado se transfiere a una membrana de nylon, sobre la cual se lleva a cabo una hibridación con sondas oligonucleotídicas específicas para los diferentes alelos de estos loci. Estas sondas están marcadas con digoxigenina, lo que permite un revelado específico que lleva finalmente a la visualización de los alelos presentes en cada muestra.

4.RESULTADOS

Para su mejor comprensión se muestran los resultados divididos en:

➤ **Estudio descriptivo:**

- De población celíaca:
 - Datos recogidos al diagnóstico
 - Datos recogidos durante su seguimiento
- De población control.

➤ **Estudio inferencial:**

- Estudio de comparación entre casos (población celíaca) y controles (población sana).
- De población celíaca, subdividida por distintos criterios, contrastados entre sí.

4.A- ESTUDIO DESCRIPTIVO

Ante la extensión de los resultados, presentamos un resumen inicial de los ítems estudiados:

4.A.1- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CELÍACA

4.A.1.1- RESULTADOS DE DATOS RECOGIDOS AL DIAGNÓSTICO

- DATOS DEMOGRÁFICOS, recogidos en las tablas 4 a la 9.
- HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 10 a la 13.
- HISTORIA MÉDICA PREVIA, recogidos en las tablas 14 a la 20.
- HISTORIA CLÍNICA ACTUAL, recogidos en las tablas 21 a la 27.
- DATOS ANTROPOMÉTRICOS, recogidos en las tablas 28 a la 31.
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS, recogidos en las tablas 32 a la 35.

4.A.1.2- RESULTADOS DE DATOS RECOGIDOS DURANTE SU SEGUIMIENTO.

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS, recogidos en las tablas 36 a la 37.
- BIOPSIA INTESTINAL, tabla 38.

4.A.2- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CONTROL

- DATOS DEMOGRÁFICOS, recogidos en las tablas 39 a la 43.
- HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 44 a la 47.
- HISTORIA MÉDICA PREVIA, recogidos en las tablas 48 a la 54.

A continuación se exponen la totalidad de los resultados obtenidos, siguiendo el guión anterior.

4.A.1- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CELÍACA

4.A.1.1- RESULTADOS DE DATOS RECOGIDOS AL DIAGNÓSTICO

- DATOS DEMOGRÁFICOS, recogidos en las tablas 4 a la 9.

Tabla 4- Mes de nacimiento

	N	%
Enero	17	10,6
Febrero	13	8,1
Marzo	11	6,8
Abril	11	6,8
Mayo	16	9,9
Junio	13	8,1
Julio	17	10,6
Agosto	12	8,1
Septiembre	15	9,3
Octubre	15	9,3
Noviembre	8	5,0
Diciembre	13	8,1
Total	161	100

Tabla 5- Estación de nacimiento

	N	%
Enero-Marzo	41	25,5
Abril-Junio	40	24,8
Julio-Septiembre	44	27,3
Octubre-Diciembre	36	22,4
Total	161	100,0

Tabla 6- Edad al diagnóstico

Edad(años)	N	(%)	Media	DS
0-2	72	44,7	1,42	0,36
2-7	66	41,0	3,19	1,18
7-16	23	14,3	11,77	2,75

Tabla 7- Género

	N	%
Varón	70	43,5
Mujer	91	56,5
Total	161	100

Tabla 8- Procedencia de madre y padre

	MADRE		PADRE	
	N	(%)	N	(%)
España	141	87,5	145	90
Magreb	11	6,8	11	6,8
Latinoamérica	5	3,3	3	1,8
Subsahariano	3	1,8	0	0
Unión Europea	1	0,6	1	0,6
Otros	0	0	1	0,6
Total	161	100	161	100

Tabla 9- Familiares celíacos

	N	%
No presenta	143	88,8
Fam 1º grado	15	9,3
Fam 2º grado	1	0,6
Desconoce	2	1,2
Total	161	100

- HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 10 a la 13.

Tabla 10- Lactancia materna

	N	%
Sí	107	66,5
No	29	18
Desconocido	25	15,5
Total	161	100

Tabla 11 - Duración en meses de la lactancia materna

	N	%
0	29	18
1	24	15
2	15	9,3
3	22	13,7
4	20	12,4
5	6	3,7
6	12	7,4
7	1	0,6
8	2	1,2
9	2	1,2
18	1	0,6
19	1	0,6
27	1	0,6
Desconoce	25	15,5
Total	161	100

Tabla 12- Edad en meses en introducción del gluten

	N	%
1	1	0,6
2	1	0,6
3	18	11,2
4	10	6,2
5	11	6,8
6	31	19,2
7	12	7,4
8	21	13
9	7	4,3
10	2	1,2
12	3	1,8
Desconoce	44	27,3
Total	161	100

Tabla 13 – Duración de la lactancia materna tras introducción del gluten

	N	%
0	107	66,4
1	2	1,2
2	1	0,6
13	1	0,6
16	1	0,6
Desconoce	49	30,4
Total	161	100

- HISTORIA MÉDICA PREVIA, recogidos en las tablas 14 a la 20.

Tabla 14 – Gastroenteritis aguda (GEA) 6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
Sí	47	29,2
No	113	70,2
Desconoce	1	0,6
Total	161	100

Tabla 15 – Número de episodios GEA

	N	%
1	36	76,5
2	3	6,4
3	3	6,4
4	2	4,2
5	2	4,2
6	1	2,1
Total	47	100

Tabla 16 – Necesidad de ingreso

	N	%
Sí	12	25,5
No	35	74,5
Total	47	100

Tabla 17 – Etiología conocida: coprocultivo

	N	%
Negativo	13	27,6
Rotavirus	4	8,5
Campylobacter	0	0
Salmonella	2	4,2
Otros	2	4,2
No realizado	26	55,3
Total	47	100

Tabla 18 – Infecciones respiratorias agudas 6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	78	48,4
1-2	42	26,1
3 o más	40	24,8
Desconoce	1	0,6
Total	161	100

Tabla 19 – Infecciones exantemáticas agudas 6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	110	68,3
1 o 2	38	23,6
3 o más	12	7,4
Desconoce	1	0,6
Total	161	100

Tabla 20 – Muguet 6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	133	82,6
1 o 2	20	12,4
3 o más	2	1,2
Desconoce	6	3,7
Total	161	100

- HISTORIA CLÍNICA ACTUAL, recogidos en las tablas 21 a la 25.

Tabla 21- Formas de presentación clínica

	N	%
Clásica	117	72,7
Paucisintomática	40	24,8
Silente	4	2,5
Total	161	100

Tabla 22- Forma de presentación por grupo de edad

Presentación Edad (años)	Clásica		Paucisintomática		Silente	
	N	%	N	%	N	%
0-2 (n=72)	63	87,5	8	11,1	1	1.4
2-7 (n=66)	43	65,2	22	33,3	1	1.5
7-16 (n=23)	11	47,8	10	43,5	2	8.7
Total (n=161)	117	72,7	40	24,8	4	2.5

Tabla 23- Forma de presentación por década de nacimiento

Presentación Nacimiento	Clásica		Paucisintomática		Silente	
	N	%	N	%	N	%
<1990 (n=44)	41	93,2	3	6,8	0	0
≥1990 (n=117)	76	64,9	37	31,6	4	3,4

Tabla 24- Signos y síntomas por grupo de edad

Edad (años) Signos y síntomas	0-2 (n=72)	2-7 (n=66)	7-16 (n=23)	Total (n=161)
Hiporexia	62 / 86,1%	37 / 56,1%	11 / 47,8%	110 / 68,3%
Síntomas digestivos leves	48 / 66,7%	39 / 59,1%	15 / 65,2%	102 / 63,4%
Cambio de carácter	36 / 50%	25 / 37,9%	3 / 13%	64 / 39,8%
Dolor abdominal recurrente	1 / 1,4%	4 / 6,1%	5 / 21,7%	10 / 6,2%
Pérdida de peso	61 / 84,7%	40 / 60,6%	10 / 43,5%	111 / 68,9%
Distensión abdominal	45 / 62,5%	36 / 54,5%	9 / 39,1%	90 / 55,9%
Diarrea	43 / 59,7%	33 / 50,8%	8 / 34,8%	84 / 52,5%
Hábito malabsortivo	45 / 62,5%	29 / 43,9%	6 / 26,1%	80 / 49,7%
Cambio de carácter	36 / 50%	25 / 37,9%	3 / 13%	64 / 39,8%
Dermatitis herpetiforme	3 / 4,2%	2 / 3%	1 / 4,3%	6 / 3,7%
Talla baja	2 / 2,8%	4 / 6,2%	1 / 4,3%	7 / 4,4%
Alt. del esmalte dental	1 / 1,4%	2 / 3%	0 / 0%	3 / 1,9%
Pubertad retrasada	0 / 0%	0 / 0%	1 / 4,3%	1 / 0,6%
Ferropenia	7 / 9,7%	11 / 16,7%	5 / 21,7%	23 / 14,3%
Hipertransaminasemia	1 / 1,4%	3 / 4,5%	0 / 0%	4 / 2,5%
Artritis Aftas recidivantes Epilepsia con calcificaciones occipitales	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%

Tabla 25- Enfermedades asociadas por grupo de edad

Edad (años)	Diabetes tipo I	Enfermedades tiroideas	Síndrome de Down	Síndrome de Turner	Síndrome de Williams	Déficit IgA
0-2 (n=72)	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	0 / 0%	2 / 2.8%
2-7 (n=66)	0 / 0%	1 / 1.5%	2 / 3%	0 / 0%	0 / 0%	1 / 1.5%
7-16 (n=23)	2 / 8.7%	0 / 0%	1 / 4.3%	0 / 0%	0 / 0%	2 / 8.7%
Total (n=161)	2 / 1.2%	1 / 0.6%	3 / 1.8%	0 / 0%	0 / 0%	5 / 3.1%

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS, recogidos en las tablas 26 a la 29.

Tabla 26- Datos antropométricos en 1ª visita

	Peso (Kg)	z-score Peso	Talla (m)	z-score Talla	IMC (Kg/m ²)	z-score IMC	Indice Nutricional Waterloo
Mediana	11,00	-1,09	0,84	-0,49	15,40	-1,14	92,17
Rango intercuartílico	5,88	1,83	0,18	2,31	2,65	2,00	25,61
N válidos	154	154	154	154	154	154	154
N perdidos	7	7	7	7	7	7	7

Tabla 27- Índice nutricional de Waterlow según grupo de edad

INW Edad (años)	Subnutrición (>90)		Normal (≥90-115)		Sobrepeso/Obesidad (≥115)	
	N	%	N	%	N	%
0-2 (n=72)	57	79,2	15	20,8	0	0
2-7 (n=66)	26	39,4	35	53	5	7,6
7-16 (n=23)	8	34,8	12	52,2	3	13
Total (n=161)	91	56,5	62	38,5	8	5

Tabla 28- Índice nutricional de Waterlow según forma de presentación

INW Presentación	Subnutrición (>90)		Normal (≥90-115)		Sobrepeso/Obesidad (≥115)	
	N	%	N	%	N	%
Clásica (n=117)	86	73,5	31	26,5	0	0
Pauci (n=40)	5	12,5	28	70	7	17,5
Silente (n=23)	0	0	3	75	1	25
Total (n=161)	91	56,5	62	38,5	8	5

Tabla 29- Índice nutricional de Waterlow según década de nacimiento

Edad (años) \ INW	Subnutrición (>90)		Normal (≥90-115)		Sobrepeso/ Obesidad (≥115)	
	N	%	N	%	N	%
< 1990 (n=44)	32	72,7	11	25	1	2,3
≥ 1990 (n=117)	59	50,4	51	43,6	7	6
Total (n=161)	91	56,5	62	38,5	8	5

- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS, recogidos en las tablas 30 a la 33.

- Datos analíticos generales

Tabla 30- Datos analítica en 1ª visita

	Hb	Htco	VCM	HCM	Proteínas totales
Media	12,01	36,65	78,21	2,53	6,45
Desviación típica	1,24	6,1	6,53	4,05	0,66
N válidos	138	130	121	111	80
N perdidos	23	31	40	50	81

	GOT	GPT	Colesterol total	TG	IgA numérica
Mediana	44,70	31,50	138,50	81,00	94,00
Rango intercuartílico	19,5	18	48,25	82,00	97,00
N válidos	109	108	116	35	113
N perdidos	52	53	45	126	48

- Marcadores serológicos

Tabla 31- Anticuerpos en 1ª visita

	Ac Anti- tTG IgA	Ac Anti-tTG IgG	Ac EMA IgA	Ac EMA IgG	Ac AGA IgA	Ac AGA IgG
Mediana	300,00	152	512,00	896,00	167,00	23,25
Rango intercuartílico	134,00	51	432,00	768,00	233,10	52,37
N válidos	85	5	90	2	102	4
N perdidos	76	156	71	159	59	157

- **Biopsia intestinal**

Tabla 32- Grado de lesión histológica (1ª biopsia)
según forma de presentación

	Atrofia (Lesión tipo 3 Marsh-Oberhuber)	
	N	%
Clásica (n=117)	110	71,9
Pauci (n=40)	39	25,5
Silente (n=23)	4	2,6
Total (n=161)	153	100

- **Datos genéticos**

Tabla 33- Fenotipo HLA

	N	%
DQ2	148	92
DQ8	9	5,6
DQ2/DQ8	1	0,6
OTROS	3	1,8
Total	161	100

4.A.1.2- RESULTADOS DE DATOS RECOGIDOS DURANTE SU SEGUIMIENTO

- DATOS ANTROPOMÉTRICOS, recogidos en las tablas 34 a la 35.

Tabla 34- Datos antropométricos en 2ª visita
(al año de retirada de gluten)

	Peso (Kg)	z-score Peso	Talla (m)	z-score Talla	IMC (Kg/m ²)	z-score IMC	Indice Nutricional Waterloo
Mediana	14,30	-0,36	0,94	-0,35	16,62	-0,13	97,52
Rango intercuartílico	4,55	1,58	0,16	2,4	2,02	1,47	29,67
N válidos	102	102	102	102	102	102	102
N perdidos	59	59	59	59	59	59	59

Tabla 35- Datos antropométricos en 3ª visita (última)

	Peso	z-score Peso	Talla	z-score Talla	IMC	z-score IMC	Indice Nutricional Waterloo
Mediana	28,00	-0,03	1,25	-0,02	17,58	-0,11	105,46
Rango intercuartílico	27,60	1,42	0,51	1,32	2,96	1,39	30,77
N válidos	123	123	123	123	123	123	123
N perdidos	38	38	38	38	38	38	38

Meses de seguimiento: media 74,65 meses.

- BIOPSIA INTESTINAL

Tabla 36- Grado de lesión histológica (2ª biopsia)
según forma de presentación

	Atrofia (Lesión tipo 3 Marsh-Oberhuber)	
	N	%
Clásica	35	94,6
Pauci	2	5,4
Silente	0	0
Total	37	100

4.A.2- ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN CONTROL

- DATOS DEMOGRÁFICOS, recogidos en las tablas 37 a la 41.

Tabla 37- Mes de nacimiento

	N	%
Enero	14	8,7
Febrero	12	7,4
Marzo	13	8,1
Abril	13	8,1
Mayo	15	9,3
Junio	13	8,1
Julio	13	8,1
Agosto	12	7,4
Septiembre	14	8,7
Octubre	14	8,7
Noviembre	15	9,3
Diciembre	13	8,1
Total	161	100

Tabla 38- Estación de nacimiento

	N	%
Enero-Marzo	39	24,2
Abril-Junio	41	25,5
Julio-Septiembre	39	24,2
Octubre- Diciembre	42	26,1
Total	161	100,0

Tabla 39- Edad en el momento del estudio

Edad (años)	N	(%)	Media	DS
0-2	72	44,7	1,42	0,36
2-7	66	41,0	3,19	1,18
7-16	23	14,3	11,77	2,75

Tabla 40- Género

	N	%
Varón	70	43,5
Mujer	91	56,5
Total	161	100

Tabla 41- Procedencia de madre y padre

	MADRE		PADRE	
	N	(%)	N	(%)
España	147	91,3	149	92,5
Magreb	7	4,3	7	4,3
Latinoamérica	5	3,1	3	1,8
Subsahariano	1	0,6	1	0,6
Unión Europea	1	0,6	0	0
Otros	0	0	1	0,6
Total	161	100	161	100

- HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 42 a la 45.

Tabla 42- Lactancia materna

	N	%
Sí	114	70,8
No	47	29,2
Total	161	100

Tabla 43 - Duración en meses de la lactancia materna

	N	%
0	43	26,7
1	9	5,6
2	17	10,5
3	20	12,4
4	12	7,4
5	6	3,7
6	16	9,9
7	4	2,5
8	4	2,5
9	9	5,6
10	1	0,6
12	11	6,8
14	3	1,8
15	1	0,6
18	1	0,6
21	1	0,6
24	3	1,8
Total	161	100

Tabla 44- Edad en meses de introducción del gluten

	N	%
2	1	0,6
3	13	8,1
4	24	14,9
5	19	11,8
6	45	27,9
7	11	6,8
8	16	9,9
9	14	8,7
10	4	2,5
12	11	6,8
15	3	1,8
Total	161	100

Tabla 45 – Duración de la lactancia materna tras introducción del gluten

	N	%
0	120	74,5
1	10	6,2
2	6	3,7
3	4	2,5
4	3	1,8
5	4	2,5
6	3	1,8
7	3	1,8
8	3	1,8
12	2	1,2
13	1	0,6
16	1	0,6
18	1	0,6
Total	161	100

- HISTORIA MÉDICA PREVIA, recogidos en las tablas 46 a la 52.

Tabla 46– Gastroenteritis aguda (GEA)
6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
Sí	43	26,7
No	118	73,3
Total	161	100

Tabla 47 – Número de episodios GEA

	N	%
1	28	65,1
2	13	30,2
3	0	0
4	1	2,3
5	1	2,3
Total	43	100

Tabla 48 – Necesidad de ingreso

	N	%
Sí	9	20,9
No	34	79,1
Total	43	100

Tabla 49 – Etiología conocida: coprocultivo

	N	%
Negativo	7	16,3
Rotavirus	12	27,9
Campylobacter	1	2,3
Salmonella	4	9,3
Otros	0	0
No realizado	19	44,2
Total	43	100

Tabla 50 –Infecciones respiratorias agudas
6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	114	70,8
1-2	27	16,8
3 o más	20	12,4
Total	161	100

Tabla 51 –Enfermedades exantemáticas
6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	148	91,9
1 o 2	13	8
Total	161	100

Tabla 52 – Muguet
6 meses previos al diagnóstico del caso

	N	%
0	156	96,8
1 o 2	5	3,1
Total	161	100

4.B- ESTUDIO INFERENCIAL

Exponemos para su mejor comprensión, un gui3n inicial de los resultados obtenidos:

4.B.1- ESTUDIO CASOS CONTROLES

- DATOS DEMOGRÁFICOS
- HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 56 a la 59.
- HISTORIA MÉDICA PREVIA, recogidos en las tablas 60 a la 63.

4.B.2- POBLACIÓN CELÍACA

- DATOS DEMOGRÁFICOS
- HISTORIA NUTRICIONAL
- HISTORIA CLÍNICA ACTUAL
- DATOS ANTROPOMÉTRICOS (z-scores de peso, talla, IMC e INW)
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A continuación, pasamos a detallar los resultados obtenidos en el estudio inferencial, siguiendo el guión previamente expuesto.

4.B.1- ESTUDIO CASOS-CONTROLES

- DATOS DEMOGRÁFICOS

- **Diferencias por el mes de nacimiento**

Aunque se pueden apreciar algunas pequeñas variaciones en los porcentajes según los meses, el estadístico de contraste nos indica que no existen diferencias significativas en el mes de nacimiento entre los grupos control y de casos ($\chi^2 = 115,764$ y $p > 0,05$).

- **Diferencias por estación de nacimiento**

Tabla 53- Estación de nacimiento en estudio casos-controles

			Nacimiento Controles				
			Enero-Marzo	Abril-Junio	Julio-Septiembre	Octubre-Diciembre	Total
Nacimiento Casos	Enero-Marzo	Recuento	9	12	9	11	41
		%	22	29,3	22	26,8	100,0
	Abril-Junio	Recuento	12	9	7	12	40
		%	30	22,5	17,5	30,0	100,0
	Julio-Septiembre	Recuento	11	11	12	10	41
		%	25,0	25,0	27,3	22,7	100,0
	Octubre-Diciembre	Recuento	7	9	11	9	36
		%	19,4	25,0	30,6	25,0	100
	Total	Recuento	39	41	39	42	161
		%	24,2	25,5	24,2	26,1	100,0

Según los datos mostrados en la tabla de contingencia (tabla 4), no se aprecian variaciones importantes en la distribución de porcentajes en las distintas estaciones entre el grupo control y de casos. Así lo confirma posteriormente el estadístico de contraste ($\chi^2 = 3,415$ y $p > 0,05$).

- **Diferencias por la procedencia de padre y madre**

Tras aplicación del estadístico de contraste t de Student, para muestras relacionadas nos indica que no existen diferencias significativas en cuanto a la procedencia del padre o de la madre entre los grupos control y de casos ($t = -0,507$, $p > 0,05$ y $t = 0,122$, $p > 0,05$ respectivamente).

• HISTORIA NUTRICIONAL, recogidos en las tablas 56 a la 59.

- **Diferencias según la existencia o no de lactancia materna.**

Tabla 54- Existencia o no de lactancia materna en estudio casos-contrroles

		Lactancia materna Contrroles			
			SÍ	NO	Total
Lactancia materna Casos	SÍ	Recuento	72	33	105
		%	68,6	31,4	100,0
	NO	Recuento	24	7	31
		%	77,4	22,6	100,0
	Total	Recuento	96	40	136
		%	70,6	29,4	100,0

Tampoco se observan diferencias importantes en el caso de la existencia o no de lactancia materna, como observamos en la tabla de contingencia correspondiente (tabla 5). Tanto el estadístico χ^2 , con la corrección por continuidad, como el coeficiente Phi o la prueba de McNemar para variables dicotómicas nos confirman que no existen diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi^2 = 0,902$ y $p > 0,05$).

- Diferencias por duración de la lactancia materna.

Tabla 55- Duración de la lactancia materna en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Duración de la lactancia (meses)	Casos	3,10	132	3,595	0,313
	Controles	4,73	132	5,223	0,455

En la tabla 6 podemos apreciar que la media en meses de la duración de la lactancia materna del grupo control es superior a la del grupo de casos, aunque la variabilidad en este grupo también es superior. El estadístico t de Student nos confirma esta tendencia mencionada ($t = -2,990$ y $p = 0,003$), de tal manera que podemos afirmar que existen diferencias significativas en la duración de la lactancia materna en meses entre el grupo control y de casos, siendo la duración significativamente mayor en el grupo control.

- Diferencias según el momento de introducción del gluten (edad en meses).

Tabla 56- Tiempo de introducción del gluten en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Introducción gluten (edad en meses)	Casos	6,10	117	2,190	0,202
	Controles	6,60	117	2,694	0,249

En cuanto al momento de introducción del gluten, la edad en meses para los dos grupos es muy similar, situándose discretamente por encima de los 6 meses, como observamos en la tabla 7.

El estadístico de contraste así lo indica ($t = -1,578$ y $p > 0,05$), con lo que podemos afirmar que no existen diferencias significativas en el tiempo de introducción del gluten entre los grupos control y experimental.

- Diferencias según la prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten.

Tabla 57- Prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Prolongación de lactancia materna tras introducción del gluten (meses)	Casos	0,29	112	1,948	0,184
	Controles	1,42	112	3,400	0,321

Vemos que las medias de ambos grupos, aun siendo pequeñas, son bastante diferentes, apreciándose una media mayor en el grupo control que en el de casos, así como una variabilidad también mayor.

El estadístico de contraste ($t = -3,107$ y $p = 0,002$) nos confirma la existencia de diferencias significativas en la prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten, siendo significativamente mayor la media del grupo control que la del de casos.

- HISTORIA MÉDICA PREVIA

- **Diferencias en cuanto a la existencia y número de GEA previo al diagnóstico de EC.**

Tabla 58- Existencia y número de GEA en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
GEA 6 meses previos	Casos	1,69	160	0,489	0,039
	Controles	1,73	160	0,445	0,035
Nº de GEA	Casos	0,43	160	0,994	0,079
	Controles	0,39	160	0,778	0,061

Vemos que, en ambas variables, la media es muy similar, mientras que la variabilidad medida por la desviación típica es ligeramente superior en el grupo experimental en ambas variables.

Al realizar las comprobaciones estadísticas de diferencia de medias, podemos apreciar que no existen diferencias significativas entre el grupo control y de casos en ninguna de las dos variables ($t = -0,706$ y $p > 0,05$ para la primera y $t = 0,358$ y $p > 0,05$ para la segunda).

- **Diferencias en cuanto al resultado del coprocultivo y necesidad de ingreso si GEA.**

Ambas poblaciones presentan resultados similares. Tras aplicar el estadístico de contraste confirmamos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($t = 0,251$ con $p > 0,05$ para la primera y $\chi^2 = 0,418$ con $p > 0,05$ para la segunda).

- **Diferencias por la aparición de infecciones respiratorias previo al diagnóstico de EC.**

Tabla 59- Existencia de infecciones respiratorias en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Infecciones respiratorias 6 meses previos	Casos	1,76	160	0, 828	0,065
	Controles	1,40	160	0, 729	0,058

A nivel descriptivo, podemos apreciar en la tabla 9 un valor superior en el número de infecciones respiratorias 6 meses previos al diagnóstico en el grupo de casos. La variabilidad es similar. Vemos que esta diferencia en las medias es significativa ($t = -4,557$ y $p < 0,001$), por lo que podemos afirmar que la media de infecciones respiratorias es mayor en el grupo de casos que en el control.

- **Diferencias según la aparición de infecciones exantemáticas previo al diagnóstico de EC.**

Tabla 60 - Existencia de infecciones exantemáticas en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Infecciones exantemáticas 6 meses previos	Casos	1,38	160	0,623	0,049
	Controles	1,06	160	0,322	0,025

También en esta variable obtenemos un valor superior en el grupo de casos, tanto para la media como para la variabilidad medida por la desviación típica (tabla 11). Al calcular la media de las diferencias y comprobar su significación, podemos apreciar que existen diferencias significativas en infecciones exantemáticas entre el grupo control y el de casos ($t=-5,904$ y $p< 0,001$), siendo significativamente superior el valor medio del grupo experimental.

- **Diferencias por la aparición de muguet previa al diagnóstico de EC.**

Tabla 61 - Existencia de muguet en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles

		Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Muguet 6 meses previos	Casos	1,15	155	0,397	0,032
	Controles	0,99	155	0,213	0,017

Se aprecia un valor superior en el grupo de casos, tanto para el valor medio de muguet como para su variabilidad, como observamos en la tabla 12, siendo dicha diferencia significativa ($t= -4,214$ y $p <0,001$) y confirmando la existencia de una media superior en el grupo de casos con respecto al grupo control.

4.B.2- POBLACIÓN CELÍACA

- DATOS DEMOGRÁFICOS

- ❖ **Estación de nacimiento** (Enero-Marzo / Abril-Junio / Julio-Septiembre / Octubre-Diciembre) **y su pertenencia a los distintos grupos de edad:**

Vemos cierta tendencia en el grupo de 7 a 16 años a acumularse en la estación de enero-marzo, así como los de 2 a 7 años en la estación julio-septiembre. Sin embargo, al calcular el estadístico de contraste correspondiente observamos que no existen diferencias significativas en la estación de nacimiento en función del grupo de edad ($\chi^2 = 6,701$ y $p > 0,05$).

- ❖ **Edad de presentación:**

- *Según década de diagnóstico.*

Estudiamos también si la edad al diagnóstico (en meses) es diferente entre las distintas décadas. Podemos apreciar, a nivel descriptivo, una menor edad al diagnóstico hasta la década de 1990, con un aumento posterior. La variabilidad es muy alta, con unos valores de desviación típica en torno a 40 o 50 meses y un rango (mínimo-máximo) muy amplio.

Tras la realización del test de ANOVA, podemos afirmar que no existen diferencias significativas en la edad al diagnóstico en función de la década. Seguramente la gran variabilidad encontrada es la causante de que no aparezcan diferencias significativas.

➤ *Según diagnóstico antes o después del año 1990.*

Establecimos este punto de corte por ser de forma aproximada el año a partir del cual se produjo la generalización del screening por anticuerpos de la EC en nuestro medio sanitario.

En el estudio descriptivo vemos que la edad media de los diagnosticados con anterioridad a 1990 es inferior a los diagnosticados posteriormente (media de 44,03 meses *versus* media de 32,11 meses respectivamente). Mediante el estudio estadístico no podemos afirmar que existan diferencias significativas en la edad al diagnóstico en función de si éste se realizó con anterioridad o no a 1990 ($p > 0,05$).

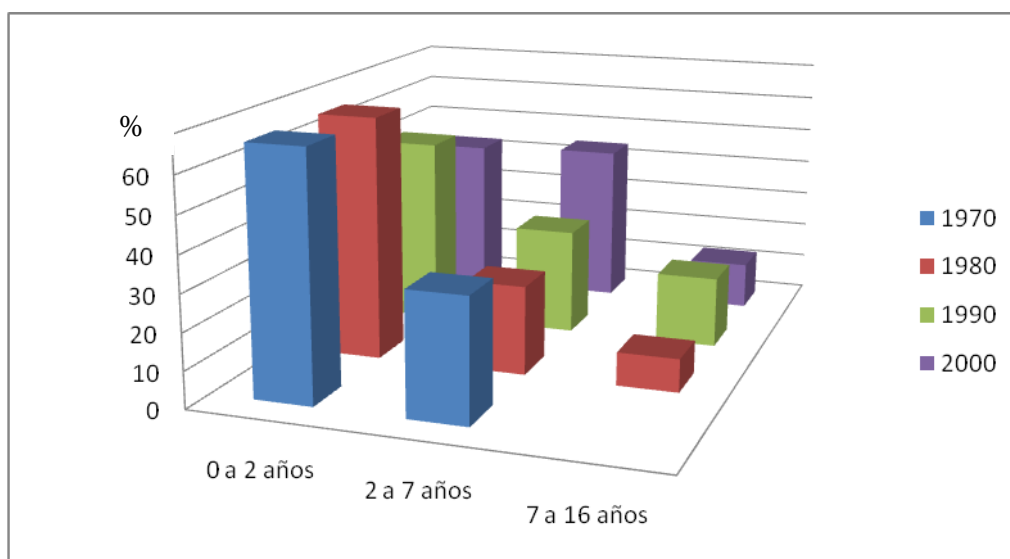
❖ **Grupo de edad:**

➤ *Según década de diagnóstico.*

Como podemos observar en el gráfico 1, existen diversas oscilaciones en los porcentajes con respecto a lo esperado, sobre todo en la categoría de edad de 0 a 2 años, con menor número de diagnósticos en la década del 2000 y mayor en los 80. También en la categoría de 2 a 7 años, con un porcentaje muy elevado en los 2000 y sensiblemente más bajo en los 80.

El valor del estadístico $\chi^2 = 7,788$ no es significativo. Al tratarse de variables ordinales, podemos calcular el índice de asociación Tau-b de Kendall (Tau-b = 0,146 y $p = 0,040$) que nos indica una relación significativa entre la edad al diagnóstico y la década en la que se realizó dicho diagnóstico, indicando que conforme van avanzando las décadas se realizan más diagnósticos a edades más avanzadas.

Gráfico 1- Grupo de edad por década de diagnóstico



➤ ***Según diagnóstico antes o después del año 1990.***

Se aprecia un porcentaje superior a lo esperado en la categoría de 0 a 2 años en cuanto a los diagnósticos realizados con anterioridad a 1990. El estadístico de contraste ($\chi^2 = 7,209$ y $p < 0,05$) indica que existe asociación significativa entre la edad al diagnóstico y la realización de dicho diagnóstico con anterioridad o no a 1990.

- HISTORIA NUTRICIONAL

- ❖ **Variación según década de diagnóstico (70/80/90/2000):**

- *Cambio en la forma de introducción de gluten*

En el estudio descriptivo inicial de estos datos, como observamos en la tabla 64, las medias parecen ser bastante diferentes, apreciándose un aumento hasta la década de 1990 y una disminución posterior. La variabilidad es bastante elevada con diferencias marcadas en el rango (mínimo-máximo) para cada década.

Tabla 62- Introducción del gluten según década de diagnóstico

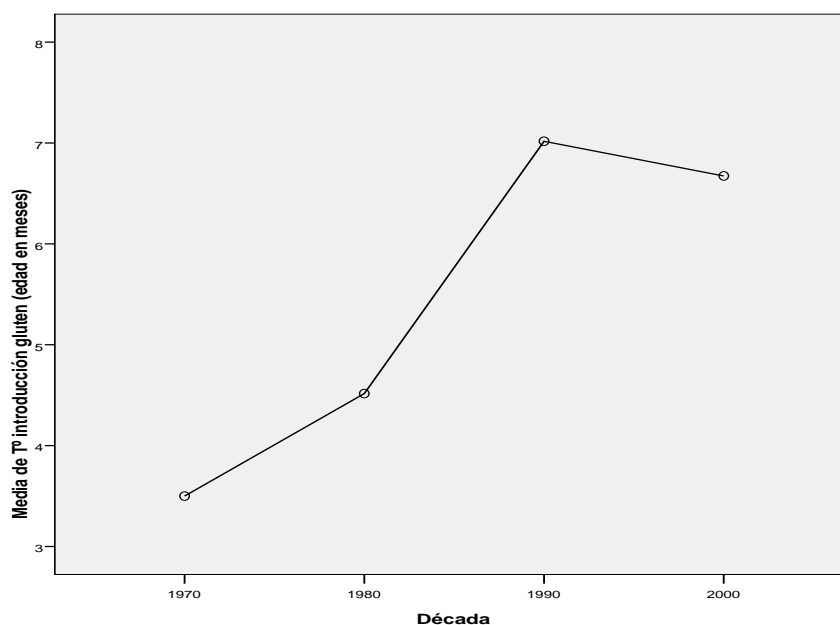
	N	Media (meses)	Desviación típica	Error típico	Mínimo	Máximo
1970	2	3,50	0,707	0,500	3	4
1980	31	4,52	2,064	0,371	1	10
1990	29	7,02	2,230	0,414	3	12
2000	49	6,67	1,533	0,219	4	12
Total	111	6,10	2,158	0,205	1	12

Tras el estudio estadístico de comparaciones múltiples, observamos que las diferencias significativas ($p < 0,001$) se dan en la década de los 80 con respecto a la de los 90 y a la del 2000, de tal forma que el tiempo medio de introducción del gluten es significativamente inferior en los años 80 respecto a las otras dos décadas mencionadas.

Esto lo podemos apreciar en el gráfico 2 en donde, si bien la media de los años 70 aparece claramente como inferior al resto de las décadas, el reducido número de casos de que disponemos ($N_{90} = 2$)

no permite afirmar que las diferencias sean significativas para esta década en concreto.

Gráfico 2- Edad (meses) de introducción del gluten según década de diagnóstico



➤ *Cambio en la práctica de la lactancia materna*

En el estudio inicial de los datos las medias no parecen ser muy diferentes, aunque llama la atención el hecho de que tomen un valor nulo (no se extiende la lactancia materna más allá del momento de introducción del gluten) en las décadas de los 70 y los 90. Además, en estas mismas décadas la desviación típica también es nula, lo que indica que todos los valores son cero.

A pesar de estos valores, el análisis de varianza nos indica ($F=0,854$ y $p>0,05$) que no existen diferencias significativas en la prolongación de la leche materna tras la introducción del gluten en las distintas décadas estudiadas.

❖ **Variación según diagnóstico antes o después del año 1990:**

➤ ***Cambio en la forma de introducción de gluten***

En el caso del momento de introducción del gluten se dan diferencias significativas, resultando que la edad en meses en la que se introduce el gluten en los sujetos diagnosticados a partir de 1990 es significativamente superior ($p < 0,001$) a la edad en la que se introduce en los sujetos con diagnóstico anterior a dicho año.

➤ ***Cambio en la práctica de la lactancia materna***

No existen diferencias significativas en la prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten en función de la fecha del diagnóstico ($p > 0,05$).

- HISTORIA CLÍNICA ACTUAL

- ❖ **Formas de presentación clínica (clásica, silente, pauci/monosintomática)**

- *Según grupo de edad:*

Al realizar las pruebas estadísticas encontramos diferencias significativas ($\chi^2 = 19,409$ y $p = 0,001$) en la forma de presentación en función de la edad, de tal manera que:

- entre los 0 y los 2 años la forma de presentación claramente predominante es la **clásica** en detrimento de las otras dos.
- entre los 2 y 7 años predomina la **forma paucisintomática /monosintomática**.
- entre los 7 y los 16 años también es la forma **pauci/ monosintomática** la predominante junto con la forma **silente**, con una frecuencia proporcionalmente más baja en la forma clásica.

- *Según diagnóstico antes o después del año 1990*

Tanto el estadístico χ^2 como la razón de verosimilitudes nos dan una significación inferior a 0,05, por lo que podemos decir que la distribución de la forma de presentación clínica de la enfermedad depende significativamente de si el diagnóstico ha sido realizado con anterioridad o no a 1990.

En concreto, podemos observar, a partir de 1990: menos diagnósticos de la forma clásica que anteriormente (un 66,4% del total de diagnósticos realizados frente a un 90,9%), más diagnósticos de la forma paucisintomática/monosintomática (un 30,2% frente a un 9,1%) y más también de la forma silente (un 3,4% frente al 0%). La diferencia más

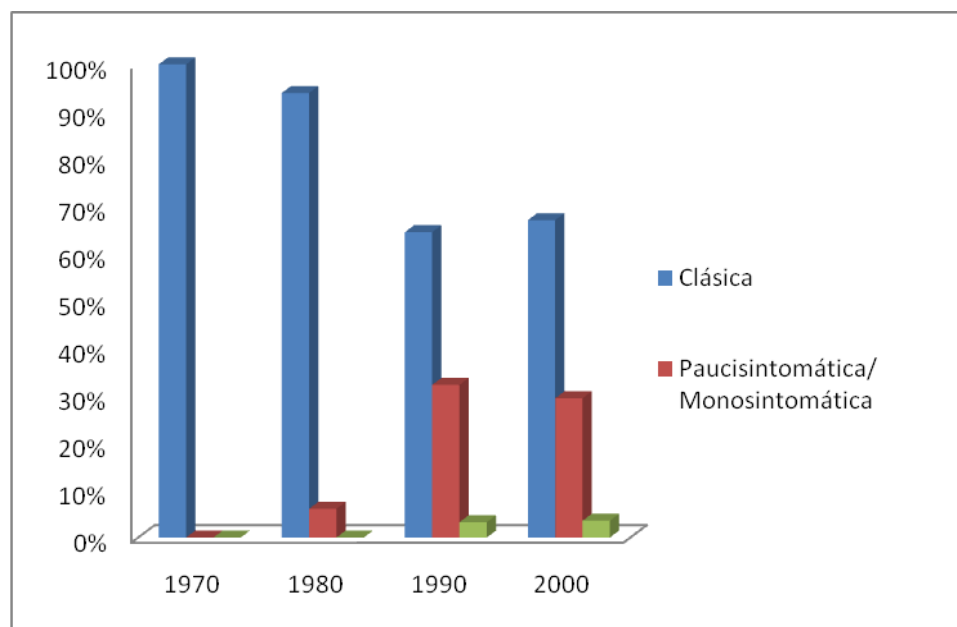
significativa se da en la forma clásica, después la paucisintomática/monosintomática y, por último, la silente.

➤ *Según década de diagnóstico (70/80/90/2000)*

Observamos que los porcentajes varían de una década a otra, de forma significativa, según la razón de verosimilitudes ($p < 0,021$).

Podemos afirmar que la forma de presentación clínica depende de la década de diagnóstico, con un predominio de presentación clásica en las dos primeras décadas estudiadas y un aumento claro de paucisintomática/monosintomática en las dos últimas (gráfico 3).

Gráfico 3- Cambio de forma de presentación por década de diagnóstico



❖ Signos y síntomas recogidos.

➤ *Según grupo de edad*

- **Síntomas digestivos leves:** No encontramos diferencias significativas en los síntomas digestivos en función de la edad.
- **Hiporexia:** Existe una fuerte asociación ($\chi^2 = 19,577$ y $p < 0,001$) entre padecer hiporexia y pertenecer al grupo de edad entre 0 y 2 años, mientras que se padece en mucha menor proporción en el resto de las edades. En este caso el valor de Tau-b de Kendal para la relación ordinal entre variables arroja un valor negativo (Tau-b = -0,328 y $p < 0,001$) indicando que a mayor edad menor probabilidad de padecer hiporexia.
- **Diarrea:** Aparentemente encontramos un mayor predominio de la diarrea en el grupo de 0 a 2 años y menor predominio del esperado en el de 7 a 16. Sin embargo, al analizar estadísticamente dicha asociación obtenemos que **no existen diferencias** significativas en función de los grupos de edad ($p > 0,05$).
- **Cambio de carácter:** En esta ocasión las desviaciones respecto de lo esperado asocian el cambio de carácter a la edad de 0 a 2 años y lo contrario en la edad de 7 a 16. Mediante el estudio estadístico realizado podemos afirmar que la relación entre el cambio de carácter y la edad es inversa, es decir, que a mayor edad menor probabilidad de encontrar un cambio de carácter.
- **Pérdida de peso:** En concreto, podemos afirmar que existen diferencias significativas ($\chi^2 = 17,481$ y $p < 0,001$) en cuanto a la pérdida de peso en función de la edad, de tal manera que a mayor

edad, menor pérdida de peso en una relación ordinal inversa (Tau-b = -0,315 y $p < 0,001$).

- **Distensión abdominal:** A nivel descriptivo existe una tendencia a padecer distensión abdominal en edades más bajas. Sin embargo, no existen diferencias significativas entre los grupos de edad ($p > 0,05$).
- **Hábito malabsortivo:** También aquí aparece más frecuentemente el hábito malabsortivo entre los participantes más jóvenes con desviaciones importantes respecto a lo esperado. Dicha tendencia es significativa ($\chi^2 = 10,725$ y $p < 0,01$), encontrando además una relación inversa entre las variables (Tau-b = -0,245 y $p < 0,01$), de tal manera que podemos afirmar que a mayor edad, menor padecimiento del hábito malabsortivo.
- **Dermatitis herpetiforme:** A partir de los valores de los estadísticos podemos confirmar que no existen diferencias significativas en dermatitis herpetiforme en función de la edad ($p > 0,05$).
- **Alteraciones del esmalte:** No parecen apreciarse diferencias claras en esta variable, como así lo confirma el valor de los estadísticos de contraste ($p > 0,05$).
- **Talla baja:** No existen diferencias significativas según grupos de edad ($p > 0,05$).
- **Anemia ferropénica:** En esta ocasión sí que aparece, a nivel descriptivo, una tendencia a padecer anemia ferropénica cuanto mayor es la edad. Sin embargo, a nivel inferencial no existen diferencias significativas ($p > 0,05$).

- **Pubertad retrasada:** Esta variable plantea particulares problemas en su interpretación por no poder asegurar el seguimiento hasta la pubertad de todos los pacientes diagnosticados. Aparece un mayor porcentaje de participantes con pubertad retrasada entre los 7 y los 16 años, pero esta asociación no presenta significación estadística.
- **Hipertransaminasemia:** No hay diferencias claras en esta variables y los diferentes grupos estudiados, como confirma el estadístico de contraste ($p > 0,05$).
- **Dolor abdominal recurrente:** Aquí las desviaciones son importantes, con un mayor porcentaje de sujetos con dolor abdominal entre las edades más altas. Tanto el valor de χ^2 como el de la razón de verosimilitud plantean una significación estadística que se ve corroborada por el valor del coeficiente Tau-b de Kendal (Tau-b = 0,230 y $p = 0,011$) indicando que a mayor edad, mayor probabilidad de presentar dolor abdominal recurrente.

❖ **Condiciones asociadas**

➤ *Según el grupo de edad*

- **Diabetes mellitus tipo 1:** Los dos únicos casos de DM tipo 1 se dan en el grupo de edad de 7 a 16 años y existe asociación significativa como indica el valor del estadístico ($\chi^2 = 12,151$ y $p=0,002$).
- **Enfermedades tiroideas:** Aunque parece haber una asociación entre la existencia de afectación tiroidea y la pertenencia al grupo de edad de 2 a 7 años, dicha asociación no es significativa como lo atestigua el estadístico de contraste ($\chi^2 = 1,740$ y $p > 0,05$).
- **Síndrome de Down:** La franja con mayor frecuencia se sitúa en el grupo de edad de 7 a 16 años. Sin embargo, aunque el valor del estadístico χ^2 plantea una asociación significativa ($\chi^2 = 6,038$ y $p=0,049$), se descarta dicha prueba por el elevado número de casillas con frecuencia esperada inferior a 5. Al observar el estadístico de razón de verosimilitudes ($p > 0,05$) hemos de concluir que no hay asociación significativa entre dichas variables.
- **Déficit de IgA:** En la tabla de contingencia inicial sí parece que el déficit de IgA es más frecuente en la categoría de edad de 7 a 16 años. Sin embargo, al realizar el análisis inferencial observamos que no hay una asociación significativa entre los grupos de edad y dicho déficit ($\chi^2 = 2,837$ y $p > 0,05$).
- **Familiares de primer grado** : Aunque la frecuencia es mayor en el grupo de edad de 7 a 16 años, tampoco en esta variable podemos observar una asociación significativa entre las categorías de edad y la variable familiares de primer grado ($\chi^2 = 1,592$ y $p > 0,05$).

- **DATOS ANTROPOMÉTRICOS** (z-scores de peso, talla, IMC e INW)

- ❖ ***Variación en las tres visitas estudiadas:*** primera visita (a su llegada), segunda visita (al año de retirada del gluten) y tercera visita (última anotada en la historia clínica):

- ***z-score de peso***

El peso de los sujetos varía significativamente a lo largo de las distintas ocasiones ($p < 0,001$). Estudiando más específicamente en qué casos varía, vemos que el peso aumenta significativamente entre la primera y la segunda visita y entre la primera y la tercera visita, pero no entre la segunda y la tercera visita.

- ***z-score de talla***

También existen variaciones significativas de la variable talla entre las distintas medidas. Comparando por pares, encontramos que existe un aumento significativo del z-score de talla entre la primera y la última visita, con una $p < 0,05$, pero no en el resto de comparaciones.

- ***z-score del Índice de Masa Corporal (IMC)***

Existen diferencias significativas a lo largo del tiempo en esta variable antropométrica. Como ocurría con la variable peso, se detecta un incremento significativo del IMC entre la primera ocasión y la medida al año, y también entre la primera y la última medida ($p < 0,001$).

- ***Índice Nutricional de Waterloo (INW)***

Existen diferencias significativas para el INW entre las tres ocasiones, obteniéndose, en la comparación por pares, un incremento del INW entre la primera medida y la medida al año ($p = 0,003$), la primera y la última media ($p < 0,001$) y entre la media al año y la última media ($p = 0,017$).

❖ **Variación según década de diagnóstico (70/80/90/2000):**

➤ **En el momento de la 1ª visita**

Los valores medios para las cuatro variables presentan una tendencia creciente a lo largo de las distintas décadas. Los valores de dispersión son bastante similares excepto para la década de 1970, probablemente porque solo hubo tres casos. Realizamos el test de ANOVA tomando como variable independiente las décadas.

Vemos que existen diferencias significativas en el peso, en la talla, en el IMC y en el índice de Waterloo en función de las distintas décadas de toma de datos ($p < 0,05$).

Realizando las comparaciones múltiples mediante la prueba de Tukey concluimos que existen diferencias significativas en las cuatro variables entre las décadas 1980 y 2000 (las diferencias con la década de 1970 son superiores, pero el reducido tamaño de la muestra impide que los resultados salgan significativos), de tal manera que los valores encontrados en 2000 son significativamente mayores que en 1980. Lo vemos en los gráficos 4 y 5:

Gráfico 4- z-score de peso, talla e IMC en el momento de la 1ª visita según década de diagnóstico

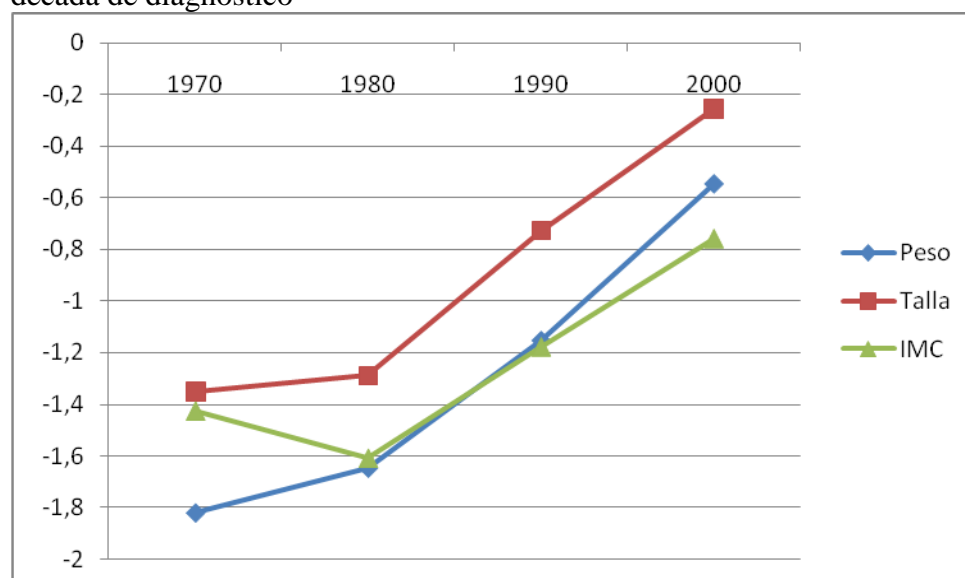
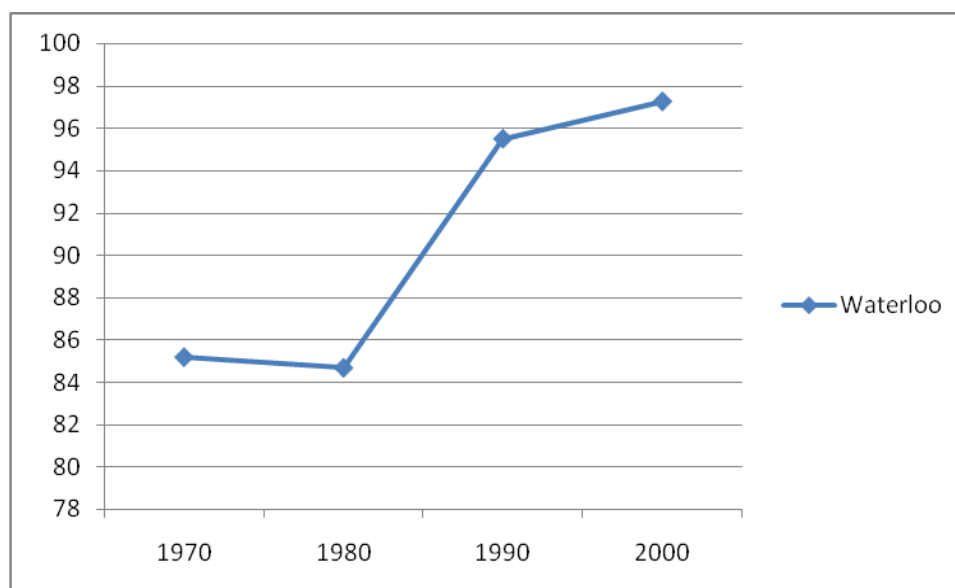


Gráfico 5- Índice Nutricional de Waterloo en el momento de la 1ª visita según década de diagnóstico



➤ ***Mejora de datos antropométricos entre la 1ª y 2ª visita***

Aunque encontramos una cierta tendencia en las variables, en ninguno de los casos podemos decir que existan diferencias significativas entre las décadas en las variables Mejora Peso, Mejora talla, Mejora IMC y Mejora Waterloo al nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$ para todos los casos).

❖ *Variación según diagnóstico antes o después del año 1990:*

➤ *De todas las variables estudiadas:*

Observamos que los valores de z-score obtenidos para peso, talla, IMC e INW con anterioridad a 1990 son claramente inferiores.

También nos encontramos con una variabilidad inferior medida por la desviación típica. Las pruebas de significación nos dan como resultado que las diferencias observadas a nivel descriptivo son significativas, encontrando que el peso, la talla, el IMC y el índice de Waterloo de los sujetos diagnosticados con anterioridad a 1990 son significativamente inferiores a los diagnosticados desde ese mismo año en adelante ($p \leq 0,01$ para todas las t).

Lo observamos en los gráficos 6 y 7:

Gráfico 6- z-scores de peso, talla e IMC en el momento de la 1ª visita antes y después del año 1990

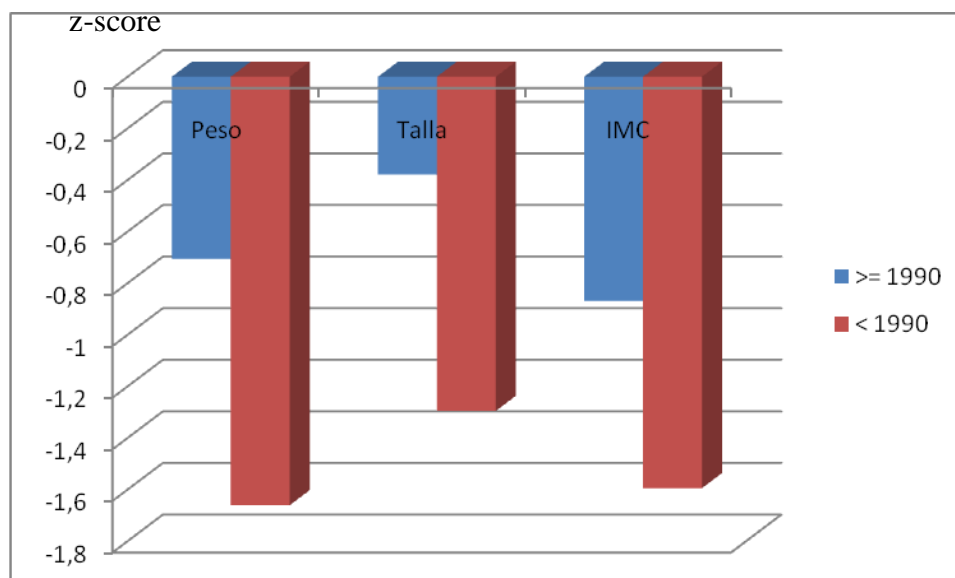
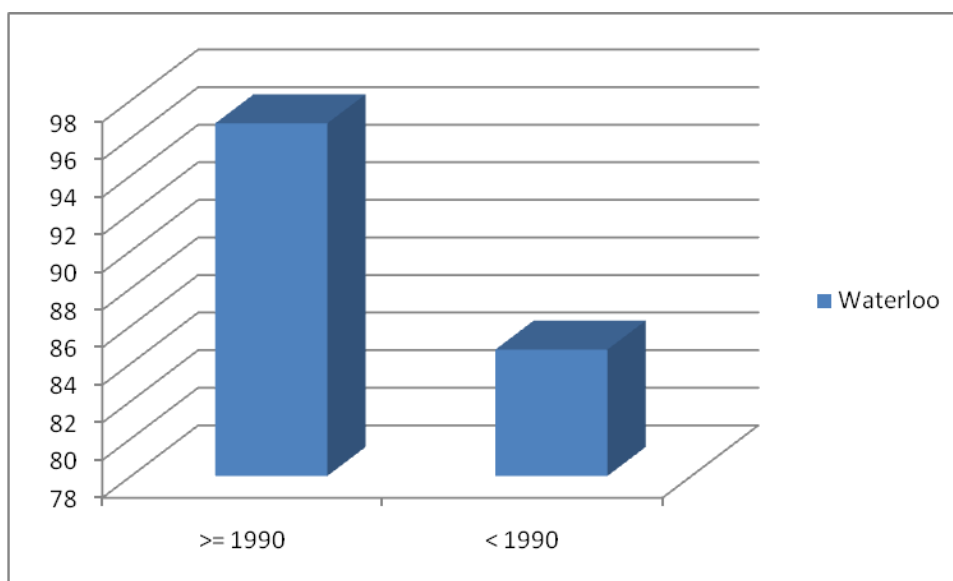


Gráfico 7- Índice Nutricional de Waterloo en el momento de la 1ª visita antes y después del año 1990



➤ *Mejora entre la 1ª y 2ª visita*

En el estudio descriptivo se observa que la mejora en estos datos tiene un valor medio superior para todas las variables en sujetos con diagnóstico antes de los años 90. Posteriormente, en el estudio estadístico observamos que en todos los casos la significación es superior a 0,05, por lo que no podemos afirmar que existan diferencias significativas en la mejora del peso, la talla, el IMC y el índice de Waterloo entre los sujetos diagnosticados con anterioridad a 1990 y los diagnosticados a partir de 1990.

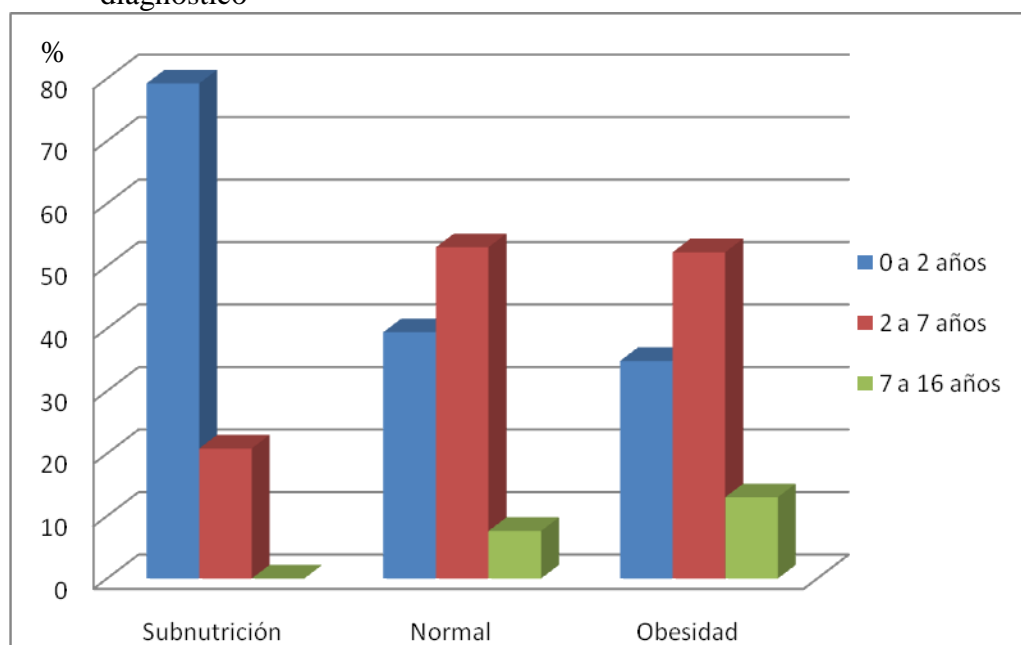
❖ **Índice Nutricional de Waterlow en primera visita**, subdivido en

- Normal (≥ 90 y < 115)
- Subnutrición (< 90)
- Sobrepeso/Obesidad (≥ 115)

➤ **Según el grupo de edad**

Aparece un porcentaje mayor de subnutrición cuanto menor es el niño, como vemos en el **gráfico 13**. El estado nutricional normal y la tendencia al sobrepeso aparecen en edades más tardías, principalmente en la categoría de 7 a 16 años. Al calcular el estadístico de contraste vemos que dicha asociación es significativa ($\chi^2 = 12,865$ y $p = 0,012$).

Gráfico 8- Índice Nutricional de Waterloo según grupo de edad al diagnóstico



➤ *Según la forma de presentación*

Encontramos un mayor porcentaje de pacientes con déficit nutricional según el INW en aquellos con forma de presentación clásica. Así nos lo confirma el estadístico de contraste ($\chi^2 = 11,016$ y $p < 0,013$) indicando que existe una asociación estadísticamente significativa entre ambos.

• PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

❖ *Biopsia intestinal:*

➤ *Relación entre la forma de presentación y el grado de lesión histológica en la primera biopsia.*

Aunque parece haber una ligera tendencia a aparecer la lesión de tipo atrofia leve (tipo 3a en la clasificación de Marsh-Oberhuber) en la forma de presentación paucisintomática/ monosintomática y de atrofia moderada (tipo 3b de Marsh-Oberhuber) en la forma de presentación clásica, vemos que en realidad ($\chi^2 = 1,721$ con $p > 0,05$ y $\chi^2 = 5,277$ y $p > 0,05$ respectivamente), no existe asociación significativa entre el tipo de lesión histológica al diagnóstico y la forma de presentación clínica.

5. DISCUSIÓN

5.A. ESTUDIO EN POBLACIÓN CELÍACA

5.A.1. PARTE DESCRIPTIVA

En cuanto a la **distribución por géneros**, el primer dato que nos llama la atención en nuestros resultados es el predominio femenino, con un 56,5% de la población estudiada, respecto al 43,5% masculino. Este riesgo específico ya es conocido y aparece en numerosas series previas (199)(200)(201)(202). Para justificar esta tendencia, se ha atribuido al género femenino una mayor vulnerabilidad genética respecto al masculino frente a los posibles factores ambientales desencadenantes de la enfermedad. También se encuentra como causa de esta diferencia la disfunción inmunológica de más fácil aparición en mujeres, las cuales también presentan una tasa aumentada de enfermedades autoinmunes respecto a los varones (154). La alteración inmunitaria, como vimos en apartados anteriores, se ha considerado un factor fundamental presente en la etiopatogenia de la EC. Mucho menos probable parece, al menos en nuestro medio, como posible causa unas condiciones ambientales o factores externos diferenciales entre ambos grupos, principalmente nutricionales o de exposición a infecciones. Han sido planteados en otros estudios sin llegarse a conclusiones definitivas (153).

Evaluando los porcentajes de **las formas de presentación clínica** coinciden con estudios previos. La mayoría de los casos de EC diagnosticados responden aún a la forma de presentación clásica (72,7%). Sí observamos un aumento de los diagnósticos con menor sintomatología, formas pauci y monosintomáticas, con un 24,8%, especialmente en niños de mayor edad

(74)(75)(78). Las formas silentes son aún escasamente diagnosticadas, quedando en nuestro estudio en un 2,5% de los casos.

Se postula como una de las principales causas de este cambio una mayor concienciación médica, principalmente a nivel de los pediatras de atención primaria, acerca de las diferentes manifestaciones de la EC. En cualquier caso, parece necesaria una mejora en la estrategia de búsqueda activa de formas silentes, que parece ser el grupo que queda más frecuentemente infradiagnosticado. El estudio de anticuerpos en pacientes de riesgo y/o con sospecha de padecer la enfermedad, incluso con síntomas leves, permite el aumento del número de diagnósticos, sin recurrir inicialmente a pruebas más agresivas y con mayor coste económico.

En cuanto al porcentaje de **familiares de primer y segundo grado** afectos, obtenemos unos resultados de un 9,3% y un 0,6% respectivamente. Estas cifras son similares a la mayoría de estudios previos (del 2,8 al 10% de familiares de primer grado afectados y hasta un 2,5% de familiares de segundo grado) (35)(133) (203) (204) (205)(206).

En cuanto a los **datos analíticos**, llama la atención que el hallazgo de **ferropenia** no supera el 15% en ningún caso, revisando por tramo de edad. Este dato reafirma la idea de que su ausencia no es un dato excluyente para el diagnóstico de EC. En cuanto a la **hipertransaminasemia**, encontramos una baja frecuencia en nuestros casos (2,5% del total), con una mayor presencia de la misma en la forma pauci/monosintomática (3 de 40 casos, 7.5%). En ésta puede

presentarse como uno de los síntomas guía que más frecuentemente desencadenan el estudio de despistaje de EC (56).

Hemos estudiado también la distribución de frecuencias por meses y estación de nacimiento de pacientes celíacos, la cual muestra un 47,9% de pacientes nacidos en los meses fríos y un 52,1% en meses cálidos. Estos resultados son congruentes con el aumento de niños nacidos en meses cálidos observado en otras series (155).

La descripción del fenotipo HLA muestra una distribución con un porcentaje similar pero discretamente inferior a otras series descritas en cuanto a DQ2 (92% respecto al 93%) y ligeramente superior en cuanto a DQ8 (5,6% respecto al 4%) (133).

Estudiando la variación de los datos antropométricos (peso, talla, IMC, INW) en las distintas visitas de un mismo paciente, observamos una mejora estadísticamente significativa del z-score de todos los parámetros estudiados entre la primera y última visita registrada. También mejora el z-score de peso, IMC e INW entre la primera visita y la realizada al año de retirada del gluten. Y solamente mejora de forma significativa el INW entre la segunda y última visita. Estos datos son coherentes con otros estudios similares descritos en la literatura previa, que principalmente analizan el IMC tras retirada del gluten (207)(208).

En este sentido, intentamos profundizar en cuanto al estado nutricional según el INW dependiendo del grupo al que pertenecía el paciente. Respecto a la edad, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre un estado nutricional más alterado y pacientes de menor edad (subgrupo de 0-2 años), que también se objetiva en aquellos casos con forma de presentación clásica. Observamos un mejor estado nutricional e incluso la aparición de algunos casos con sobrepeso principalmente en el subgrupo de 2-7 años. En los niños menores de dos años de edad al diagnóstico, encontramos una tendencia a presentar un peor estado nutricional. Son resultados similares a los descritos por otros autores (208).

5.A.2. PARTE INFERENCIAL

5.A.2.1- INFLUENCIA DEL GRUPO DE EDAD AL DIAGNÓSTICO Y FORMA DE PRESENTACIÓN

Encontramos, en nuestros pacientes, una correlación clara entre el grupo de edad al que pertenecen y la forma de presentación clínica. Entre los pacientes más jóvenes, de 0 a 2 años, predomina claramente la forma de presentación clásica. Coherentemente, tanto en la presentación clásica como en el grupo de edad de 0-2 años, los síntomas y signos más frecuentes y con una diferencia estadísticamente significativa son prácticamente los mismos: hiporexia, cambio de carácter, pérdida de peso y presencia de hábito malabsortivo. Sorprende que, aunque sí existe una tendencia a aparecer en edades menores, la diarrea y la distensión abdominal no presentan diferencias significativas en función de la edad, pero sí en la forma de presentación clásica. Probablemente, la presencia de casos de forma clásica en edades más avanzadas y la falta de una anotación específica en la historia clínica de la distensión abdominal (queda englobado en la descripción más frecuente de “hábito malabsortivo”) limitan estos resultados. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad en el resto de síntomas y signos estudiados.

En cuanto a la influencia de la forma de presentación en las características clínicas de la EC, encontramos una mayor prevalencia en las formas pauci/monosintomáticas de la descripción de dolor abdominal recurrente. Estaría relacionado con el hecho de que es éste uno de los

principales motivos de consulta en Gastroenterología Infantil y, con el paso del tiempo, una de las causas principales de solicitud de anticuerpos relacionados con EC, lo cual permite el diagnóstico de casos con menor sintomatología en su presentación.

Encontramos una relación directa entre edad y enfermedades asociadas. En el caso de la *diabetes mellitus* tipo I, síndrome de Down, déficit de IgA y familiares de primer grado la incidencia es mayor en el grupo de 7 a 16 años, siendo la asociación estadísticamente significativa en el caso de los pacientes diabéticos. En cuanto a la afectación tiroidea la incidencia es mayor en el grupo de 2 a 7 años, sin asociación significativa. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores en el sentido de que la realización de un screening serológico sistemático, en grupos de riesgo, ha aumentado sustancialmente el diagnóstico de la enfermedad celíaca en edades más tardías. (78)(80)(81).

En la evaluación de la posible influencia de la forma de presentación y los hallazgos de la biopsia intestinal, no encontramos una asociación significativa en nuestros datos. Otros estudios confirman esta falta de correlación específica (209).

5.A.2.2- INFLUENCIA DEL MOMENTO HISTÓRICO DEL DIAGNÓSTICO

Estudiando las dos poblaciones de pacientes con EC diagnosticados antes o después del año 90, pretendíamos saber cómo cambiaron algunos aspectos de la EC, contando esta fecha como la de la generalización del *screening* serológico en nuestro medio. El análisis más específico por décadas (70/80/90/2000) nos permitiría conocer si existía alguna diferencia analizando cada uno de estos grupos a lo largo del tiempo.

Comenzamos observando un aumento estadísticamente significativo de diagnósticos de **formas de presentación** pauci/monosintomáticas (un 30,2% frente a un 9,1% previo) y de la forma silente (un 3,4% frente a un 0% previo) con un menor diagnóstico consecuente de la forma clásica. Esto queda confirmado en la división por décadas, con una variación significativa entre las mismas: predominio de presentación clásica en las dos primeras décadas estudiadas, con un aumento claro de la pauci/monosintomática en las dos segundas.

En cuanto a la edad media en el momento del diagnóstico, observamos una menor edad de presentación en aquellos pacientes diagnosticados antes del año 90 que en aquellos con un diagnóstico posterior (media de 32,11 meses *versus* media de 44,03 meses respectivamente). Esto es algo lógico teniendo en cuenta el predominio en estos años de la forma clásica con diagnóstico, en general más temprano que el resto. Aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas, probablemente por el número de casos en el estudio y la gran variabilidad entre los subgrupos. En el estudio estratificado por décadas tampoco se observan diferencias significativas.

Sin embargo, cuanto estudiamos entre la edad de presentación subdividida por grupos y la década en la que se realizó el mismo, sí obtenemos significación estadística, indicando que conforme van avanzando las décadas se realizan más diagnósticos a edades más avanzadas. Se observa esta tendencia en la subdivisión del grupo en diagnóstico anterior o posterior a los años 90, aunque no se confirma estadísticamente este resultado. Estos datos concuerdan con la tendencia ya publicada en otros artículos de la literatura científica (22)(39), y nos indican el beneficio del uso del *screening* serológico en población de riesgo (22)(39)(78)(80)(81)(94) para aumentar el número de diagnóstico de EC, aumentando la “parte visible” del famoso “iceberg” de la EC (21).

En cuanto a los **datos antropométricos** (peso, talla, IMC, INW), encontramos una mejora estadísticamente significativa en la primera visita en nuestra consulta a medida que avanzan los años (antes y después del año 90 y en la subdivisión por década de diagnóstico), algo lógico si el diagnóstico se produce con menos síntomas de la EC. En este sentido encontramos una tendencia a la mayor mejora de los datos antropométricos entre la primera visita y la que se hace tras un año de la retirada del gluten, tanto en los niños diagnosticados ante del año 90 como en las décadas más antiguas estudiadas, aunque esta tendencia no puede ser estadísticamente confirmada.

Entre ambas poblaciones sí existen diferencias significativas en cuanto a la **edad de introducción del gluten**, que es más tardía en aquellos niños con diagnóstico posterior al año 90. Tras la división en décadas, observamos igualmente diferencias estadísticamente significativas entre la década de los 80 respecto a la de los 90 y del 2000, con un tiempo medio de introducción del gluten significativamente inferior en los años 80 respecto a las otras dos décadas nombradas. En cuanto a la década de los 70, aunque la media es muy inferior al resto debido a la escasez de casos recogidos en este tiempo, no podemos afirmar que existan diferencias significativas respecto al resto. Las diferencias parecen claras antes y después del año 90, y este cambio en el momento de la introducción del gluten podría suponer un factor añadido a la existencia de un menor número de niños con EC clásica, además del ya mencionado de la incorporación generalizada del *screening* serológico. Desde la Atención Primaria, además, podría haber influido una mayor conciencia del espectro de presentación de la EC y armas diagnósticas más eficaces.

No encontramos, en cambio, en nuestros datos, una diferencia estadísticamente significativa a lo largo del tiempo en cuanto a la **prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten**. En este punto, nuestros resultados no detectan un cambio en la puesta en práctica de la lactancia materna a lo largo del tiempo. Otros estudios realizados sí describen un incremento paulatino en nuestro medio de las tasas de inicio y duración de la lactancia (210)(211).

5.B. ESTUDIO CASOS-CONTROLES

5.B.1. FACTORES EXTERNOS EN RELACIÓN A LA INGESTA DE GLUTEN

Uno de los factores evaluados en nuestro estudio ha sido la lactancia materna. Ya habíamos comentado el probable efecto protector de la misma frente al desarrollo de EC que se observa en numerosos estudios (30)(159)(160), que no era encontrado, en cambio, en otras series (163). Según nuestro trabajo, la simple existencia de la lactancia materna no sería algo que diferencie a ambos grupos de forma estadísticamente significativa. En cambio, sí existe esta diferencia en cuanto a su duración, siendo ésta mayor en el grupo de niños libres de enfermedad respecto a los casos.

En cuanto a la introducción del gluten en la alimentación del lactante, numerosos estudios han evaluado la posible influencia de su momento de introducción en el desarrollo de EC, con opiniones diversas en cuánto al modo ideal (157)(158)(162)(163)(164). Según nuestros resultados, no existe diferencia estadísticamente significativa respecto a cuándo se introdujo el gluten como dato aislado. La influencia de la educación sanitaria en la población general desde la pediatría general, con unas pautas bien determinadas en cuanto a la introducción del gluten (media de introducción del gluten de aproximadamente 6 meses en ambos grupos), puede ser la causa principal de que éste no sea un dato que se pueda evaluar eficazmente en nuestro estudio.

Algo diferente ocurre si estudiamos su relación en cuanto a la prolongación de la lactancia materna tras su incorporación a la dieta, siendo mayor el número de meses que se mantiene tras la introducción del gluten en niños del grupo control que en aquellos afectados por EC. Este hecho ya era apuntado claramente por trabajos previos (159)(160), aunque otros estudios vertían opiniones en contra de este supuesto (163).

Aun contando con la limitación del número de casos, observamos un posible efecto protector de la lactancia materna en el momento de introducción del gluten, probablemente debido a un efecto inmunomodulador a nivel intestinal, ya expuesto en algunos de los estudios revisados (160). Nuestros resultados apoyan la idea de los beneficios de una lactancia materna lo suficientemente duradera para ejercer el efecto beneficioso referido.

5. B.2. OTROS FACTORES EXTERNOS

Revisando la literatura previa, nos parecía especialmente interesante la idea aportada por algunas investigaciones previas de encontrar nuevos factores de tipo ambiental que actuarían como un posible “gatillo”, entre otros, en los sucesos que dan lugar finalmente a la aparición la EC (151)(152)(153)(155).

En nuestros resultados no observamos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el de casos en cuanto al mes o la estación de nacimiento. Tampoco existe mayor incidencia en uno u otro mes o en una u otra estación de nacimiento, según el estudio inferencial realizado exclusivamente en población celíaca. Aunque si encontramos una cierta tendencia en el grupo de 7 a 16 años a acumularse en estaciones de meses fríos (enero-marzo), así como los de 2 a 7 años en meses considerados calurosos en nuestro medio (julio-septiembre), no existe una significación estadística en ello. Por lo tanto, no podemos corroborar lo ya apuntado en algunos estudios (155) donde se afirma que la EC es más frecuente en niños nacidos en meses cálidos, con mayor influencia estacional en niños que en niñas. Se apunta como posible causa un mayor contacto con infecciones víricas ambientales en una edad de mayor riesgo. El menor número de pacientes estudiados y las diferencias por pertenecer a poblaciones en situación geográfica diferente podrían ser alguna de las limitaciones en este punto respecto a estudios previos.

En cuanto a la existencia de algún factor de tipo infeccioso relacionado, algunos grupos apuntaron la existencia de organismos posiblemente relacionados

con la fisiopatología de la EC, principalmente de tipo viral (167)(168)(169)(170)(171)(172)(173)(174)(175)(176)(177)(178)(179)(180).

En este sentido, encontramos de forma positiva, en nuestros resultados, una media de infecciones respiratorias y exantemáticas aumentada de forma estadísticamente significativa en el grupo de niños afectos respecto a los sanos.

Hemos de contar también la existencia de una alteración inmunitaria en la base de la fisiopatología de la EC que podría hacerles más vulnerables a las infecciones (132).

Esta diferencia significativa no se encuentra en el caso de las infecciones gastrointestinales, aunque sí se muestra una incidencia ligeramente superior en el grupo de casos.

6. CONCLUSIONES

Como conclusión de los resultados obtenidos podemos decir, según nuestro estudio, que:

1. La población celíaca de nuestra área se ajusta a las características epidemiológicas, clínicas, serológicas, histológicas y genotípicas de las principales series descritas en la literatura.
2. En el estudio evolutivo de los pacientes tratados, observamos inicialmente mejoría clínica y luego la normalización de los datos patológicos encontrados en el momento del diagnóstico. El orden seguido para ello es inverso a su instauración.
3. En el estudio estratificado por décadas, hemos detectado una disminución estadísticamente significativa de la forma de presentación clásica, junto a un diagnóstico a edades más tardías asociado a menor sintomatología y mejor estado nutricional.
4. La determinación generalizada de anticuerpos ante la sospecha de enfermedad celíaca y el despistaje de la misma en las poblaciones de riesgo, son los principales factores asociados a un cambio en la forma de presentación de la enfermedad.

- 5.** Respecto a los factores de riesgo estudiados observamos que además de la presencia de los factores necesarios (gluten, factores genéticos), encontramos otros implicados:

5.1- Se objetiva una incidencia mayor, de forma estadísticamente significativa, de infecciones respiratorias, exantemáticas y muguet en el grupo de casos respecto a los controles.

5.2- La sola presencia de lactancia materna no presenta un efecto protector frente al desarrollo de la enfermedad celíaca. Sin embargo sí observamos, de forma estadísticamente significativa, que una mayor duración de la lactancia materna y una mayor prolongación de la misma tras la introducción del gluten, tengan un posible efecto protector.

Como reflexión final de nuestro estudio, destacamos la detección de un mayor número de casos, menos sintomáticos y con mejor estado nutricional, asociado principalmente a la utilización generalizada de los marcadores serológicos de enfermedad celíaca. En cuanto a los factores externos relacionados, hemos encontrado que las infecciones respiratorias, exantemáticas y muguet favorecen la aparición de enfermedad celíaca, mientras que el uso prolongado de la lactancia materna tras la introducción del gluten protege de su desarrollo.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Meuwisse GW. Diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970;59:461.
2. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990 ago;65(8):909–11.
3. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012 ene;54(1):136–60.
4. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ene;40(1):1–19.
5. Adams F. *Extant Works of Aretaeus the Capadocian*. London: The Sydenham Society; 1856.
6. Gee SJ. The celiac affection. *St Bartholomew's Hosp Rep* 1888;24:17-20.
7. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis* 2008;26(2):112–20.
8. Dicke WK. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with celiac disease [tesis doctoral]. Utrecht: University of Utrecht; 1950.
9. Van de Kamer JH, Weyers HA, Dicke KV. Coeliac disease IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with celiac disease. *Acta Paediatr* 1953;42:223–31.
10. Paulley JW. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. *Br Med J*. 1954;2:1318–21.
11. Royer M CO. Biopsia duodenal por aspiración bajo control radioscópico. *Prensa Med Argent* 1955;42:2515-2519.
12. Shiner M. Duodenal biopsy. *Lancet*. 1956;1:17-19.
13. Browning RH T, Trier JS. Organ culture of mucosal biopsies in human small intestine. *J Clin Invest* 1969;48:1423–32.
14. Howdle PD, Corazza GR, Bullen AW, Losowsky MS. In vitro diagnosis of coeliac disease: an assessment. *Gut* 1981 nov;22(11):939–47.
15. Stokes PL, Asquith P et al. Histocompatibility antigens associated with adult celiac disease. *Lancet* 1972;2:162-64.

16. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br. J. Dermatol.* 1984 oct;111(4):395-402.
17. Hällström O. Comparison of IgA-class reticulin and endomysium antibodies in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Gut.* 1989 sep;30(9):1225-32.
18. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat. Med.* 1997 jul;3(7):797-801.
19. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992 ene;102(1):330-54.
20. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 oct;11(10):1185-94.
21. Catassi C, Räscher IM, Fabiani E, Rossini M, Bordicchia F, Candela F, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994 ene 22;343(8891):200-3.
22. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PHR. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003 feb;48(2):395-8.
23. Troncone R, Greco L, Auricchio S. The controversial epidemiology of coeliac disease. *Acta Paediatr* 2000 feb;89(2):140-1.
24. Reilly NR, Green PHR. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. *Semin Immunopathol.* julio de 2012;34(4):473-8.
25. West J, Logan RFA, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003 jul;52(7):960-5.
26. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003 jun 19;348(25):2517-24.
27. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004 sep;49(9):1479-84.
28. Bingley PJ, Williams AJK, Norcross AJ, Unsworth DJ, Lock RJ, Ness AR, et al. Undiagnosed coeliac disease at age seven: population based prospective birth cohort study. *BMJ* 2004 feb 7;328(7435):322-3.
29. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003 may;15(5):475-8.

30. Sood A, Midha V, Sood N, Malhotra V. Adult celiac disease in northern India. *Indian J Gastroenterol* 2003 ago;22(4):124–6.
31. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001 sep;96(9):2700–4.
32. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara?. *Lancet* 1999 ago;21;354(9179):647–8.
33. Sher KS, Fraser RC, Wicks AC, Mayberry JF. High risk of coeliac disease in Punjabis. Epidemiological study in the south Asian and European populations of Leicestershire. *Digestion* 1993;54(3):178–82.
34. Fasano A. European and North American populations should be screened for coeliac disease. *Gut* 2003 feb;52(2):168–9.
35. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003 feb 10;163(3):286–92.
36. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950–2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003 ene;1(1):19–27.
37. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2011 may;103(5):238–44.
38. Polanco I. Celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008 ago;47 Suppl 1:S3–6.
39. Green PHR. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005 abr;128(4 Suppl 1):S74–78.
40. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)* 2005 abr;44(3):249–58.
41. Guandalini S. Celiac Disease. En: *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. London: Taylor & Francis; 2004. p. 435–450.
42. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008;55:349–65.
43. Donat E, Konickx C, Polanco I. Enfermedad celíaca. En: *Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 2ª ed. Majadahonda- Madrid: Ergon; 2008. p. 87–98.

44. Ventura A, Magazù G, Gerarduzzi T, Greco L. Coeliac disease and the risk of autoimmune disorders. *Gut* 2002 dic;51(6):897; réplica del autor 897–898.
45. Ergür AT, Oçal G, Berberoğlu M, Adıyaman P, Sıklar Z, Aycan Z, et al. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease in Children with Type 1 Diabetes Mellitus: Clinical and HLA-Genotyping Results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010 dic;2(4):151–4.
46. Núñez C, Dema B, Cénit MC, Polanco I, Maluenda C, Arroyo R, et al. IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis? *Genes Immun*. 2008 jun;9(4):289-93.
47. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann. N Y Acad Sci* 2009 may;1165:195–205.
48. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac disease and autoimmune thyroid disease. *Clin Med Res* 2007 oct;5(3):184–92.
49. Nisihara RM, Kotze LMS, Utiyama SRR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Celiac disease in children and adolescents with Down syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2005 oct;81(5):373–6.
50. Morris M, Biagi F, Ellis H, Brett P, Ciclitira P, Duggan J, et al. Are Down syndrome and coeliac disease associated? *Gut* 1997 nov;41(5):723.
51. Frost AR, Band MM, Conway GS. Serological screening for coeliac disease in adults with Turner's syndrome: prevalence and clinical significance of endomysium antibody positivity. *Eur J Endocrinol* 2009 abr;160(4):675–9.
52. Festen EAM, Goyette P, Green T, Boucher G, Beauchamp C, Trynka G, et al. A meta-analysis of genome-wide association scans identifies IL18RAP, PTPN2, TAGAP, and PUS10 as shared risk loci for Crohn's disease and celiac disease. *PLoS Genet* 2011;7(1):e1001283.
53. Cerqueira RM, Rocha CM, Fernandes CD, Correia MR. Celiac disease in Portuguese children and adults with Down syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 jul;22(7):868–71.
54. Volta U, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 ago;5(4):479–87.
55. Wang N, Shen N, Vyse TJ, Anand V, Gunnarson I, Sturfelt G, et al. Selective IgA deficiency in autoimmune diseases. *Mol Med* 2011;17(11-12):1383-96.
56. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabré E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002 dic;97(12):3176–81.
57. Green PHR, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007 oct 25;357(17):1731–43.

58. Holmes GK, Prior P, Lane MR, Pope D, Allan RN. Malignancy in coeliac disease--effect of a gluten free diet. *Gut* 1989 mar;30(3):333–8.
59. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996 may;412:68–75.
60. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000 jul 15;356(9225):203–8.
61. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GKT, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003 may;96(5):345–53.
62. Gale J, Simmonds PD, Mead GM, Sweetenham JW, Wright DH. Enteropathy-type intestinal T-cell lymphoma: clinical features and treatment of 31 patients in a single center. *J Clin Oncol* 2000 feb;18(4):795–803.
63. Rongey C, Micallef I, Smyrk T, Murray J. Successful treatment of enteropathy-associated T cell lymphoma with autologous stem cell transplant. *Dig Dis Sci* 2006 jun;51(6):1082–6.
64. Chandesris M-O, Malamut G, Verkarre V, Meresse B, Macintyre E, Delarue R, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 nov;34(11):590–605.
65. West J, Logan RFA, Smith CJ, Hubbard RB, Card TR. Malignancy and mortality in people with coeliac disease: population based cohort study. *BMJ* 2004 sep 25;329(7468):716–9.
66. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002 nov;123(5):1428–35.
67. Green PHR, Rampertab SD. Small bowel carcinoma and coeliac disease. *Gut* 2004 may;53(5):774.
68. Smedby KE, Akerman M, Hildebrand H, Glimelius B, Ekbom A, Askling J. Malignant lymphomas in coeliac disease: evidence of increased risks for lymphoma types other than enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2005 ene;54(1):54–9.
69. Green PHR, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003 ago 15;115(3):191–5.
70. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991 dic 12;325(24):1709–19.
71. Di Sabatino A, Rovedatti L, Vetrano S, Vidali F, Biancheri P, Rescigno M, et al. Involvement of CD40-CD40 ligand in uncomplicated and refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011 mar;106(3):519–27.

72. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998 mar;114(3):471–81.
73. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey Mariaud-de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, et al. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003 feb;52(2):205–11.
74. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut* 1993 feb;34(2):150–1.
75. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996 may;412:10–4.
76. Ausina A, Ribes-Koninckx C, Hernández M, Rivas J, Ferrer J. Enfermedad celiaca latente. Una realidad clínica. *An Esp Pediatr* 26(2):449–52.
77. McGowan KE, Castiglione DA, Butzner JD. The changing face of childhood celiac disease in north america: impact of serological testing. *Pediatrics* 2009 dic;124(6):1572–8.
78. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, et al. Celiac disease: what's new about it? *Dig Dis* 2008;26(2):121–7.
79. Rodrigo L, Garrote JA, Vivas S. Enfermedad celiaca. *Med Clin (Barc)* 131(7):264–70.
80. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006 jul 1;24(1):47–54.
81. Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Utility in clinical practice of immunoglobulin a anti-tissue transglutaminase antibody for the diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 jun;4(6):726–30.
82. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol* 2011 mar;8(2):96–102.
83. Verdu EF, David A, Don-Wauchope AC. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: The role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol* 2011 abr;25(4):193–7.
84. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, Martinazzi S, Grassi V, Manenti S. How patchy is patchy villous atrophy?: distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010 sep;105(9):2103–10.
85. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990 ene;31(1):111–4.
86. Green PHR, Rostami K, Marsh MN. Diagnosis of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 jun;19(3):389–400.

87. Rostami K, Kerckhaert J, von Blomberg BM, Meijer JW, Wahab P, Mulder CJ. SAT and serology in adult coeliacs, seronegative coeliac disease seems a reality. *Neth J Med* 1998 jul;53(1):15–9.
88. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin. Gastroenterol* 1995 jun;9(2):231–49.
89. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991 ago;66(8):941–7.
90. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992 dic;33(12):1633–7.
91. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994 sep;49(8):593–7.
92. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, Sulej J, Beutner EH, Kumar V, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 ago;6(4):529–34.
93. Kumar V, Lerner A, Valeski JE, Beutner EH, Chorzelski TP, Rossi T. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest* 1989 may;18(1-4):533–44.
94. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994 ene;35(1):61–4.
95. Kárpáti S, Meurer M, Stolz W, Bürgin-Wolff A, Braun-Falco O, Krieg T. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut* 1992 feb;33(2):191–3.
96. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, Lerner A, Chorzelski TP. Immunology of celiac disease: tissue and species specificity of endomysial and reticulin antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;93(1):1–7.
97. Dieterich W, Laag E, Schöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998 dic;115(6):1317–21.
98. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998 dic;115(6):1322–8.
99. Troncone R, Maurano F, Rossi M, Micillo M, Greco L, Auricchio R, et al. IgA antibodies to tissue transglutaminase: An effective diagnostic test for celiac disease. *J. Pediatr* 1999 feb;134(2):166–71.

100. Panetta F, Torre G, Colistro F, Ferretti F, Daniele A, Diamanti A. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Paediatr* 2011 may;100(5):728–31.
101. Grodzinsky E, Hed J, Liedén G, Sjögren F, Ström M. Presence of IgA and IgG antigliadin antibodies in healthy adults as measured by micro-ELISA. Effect of various cutoff levels on specificity and sensitivity when diagnosing coeliac disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92(2):119–23.
102. Kilander AF, Dotevall G, Fällström SP, Gillberg RE, Nilsson LA, Tarkowski A. Evaluation of gliadin antibodies for detection of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1983 may;18(3):377–83.
103. O’Farrelly C, Kelly J, Hekkens W, Bradley B, Thompson A, Feighery C, et al. Alpha gliadin antibody levels: a serological test for coeliac disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 jun 25;286(6383):2007–10.
104. Savilahti E, Viander M, Perkkio M, Vainio E, Kalimo K, Reunala T. IgA antigliadin antibodies: a marker of mucosal damage in childhood coeliac disease. *Lancet* 1983 feb 12;1(8320):320–2.
105. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, Torchio P, Valentini RA, Galatola G, et al. Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994 jun;35(6):771–5.
106. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, von Blomberg BM, Meijer JW, Mulder CJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999 abr;94(4):888–94.
107. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, Jögi T, Mäki M. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993 nov;38(11):2034–7.
108. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Weir DG. Diagnosis and treatment of gluten-sensitive enteropathy. *Adv Intern Med* 1990;35:341–63.
109. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, Hällström O, Reunala T, Pasternack A. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992 may;27(5):367–71.
110. Sinclair D, Saas M, Turk A, Goble M, Kerr D. Do we need to measure total serum IgA to exclude IgA deficiency in coeliac disease? *J Clin Pathol* 2006 jul;59(7):736–9.
111. Rostom A, Dubé C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005 abr;128(4 Suppl 1):S38–46.
112. Tye-Din J, Anderson R. Immunopathogenesis of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008 oct;10(5):458–65.
113. Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O’Farrelly C, et al. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. *BMJ* 1996 nov 23;313(7068):1300–1.

114. Hardman CM, Garioch JJ, Leonard JN, Thomas HJ, Walker MM, Lortan JE, et al. Absence of toxicity of oats in patients with dermatitis herpetiformis. *N Engl J Med* 1997 dic 25;337(26):1884–7.
115. Janatuinen EK, Kempainen TA, Pikkarainen PH, Holm KH, Kosma VM, Uusitupa MI, et al. Lack of cellular and humoral immunological responses to oats in adults with coeliac disease. *Gut* 2000 mar;46(3):327–31.
116. Peräaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Mäki M, Laippala P, et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004 ene;39(1):27–31.
117. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, Kosma VM, Järvinen RM, Uusitupa MI, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995 oct 19;333(16):1033–7.
118. Thompson T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2003 mar;103(3):376–9.
119. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006 oct;291(4):G621–629.
120. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941;85:1715–6.
121. Anderson CM, Frazer AC, French JM, Gerrard JW, Simmons HG, Smellie JE. Coeliac disease: gastrointestinal studies and the effects of dietary wheat flour. *Lancet* 1(6713):836–42.
122. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953 ene;42(1):34–42.
123. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 may;18(5):483–91.
124. Vader LW, Stepniak DT, Bunnik EM, Kooy YMC, de Haan W, Drijfhout JW, et al. Characterization of cereal toxicity for celiac disease patients based on protein homology in grains. *Gastroenterology* 2003 oct;125(4):1105–13.
125. Freedman AR, Galfre G, Gal E, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Western immunoblotting of cereal proteins with monoclonal antibodies to wheat gliadin to investigate coeliac disease. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;85(3):346–50.
126. Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, Donatiello A, Farris E, Silano V. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 jun;6(3):346–50.

127. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002 sep 27;297(5590):2275–9.
128. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998 dic;115(6):1322–8.
129. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J. Clin Invest* 2007 ene;117(1):41–9.
130. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998 jun;4(6):713–7.
131. Arentz-Hansen H, McAdam SN, Molberg Ø, Fleckenstein B, Lundin KEA, Jørgensen TJD, et al. Celiac lesion T cells recognize epitopes that cluster in regions of gliadins rich in proline residues. *Gastroenterology* 2002 sep;123(3):803–9.
132. Lahdenperä A, Ludvigsson J, Fälth-Magnusson K, Högborg L, Vaarala O. The effect of gluten-free diet on Th1-Th2-Th3-associated intestinal immune responses in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2011 may;46(5):538–49.
133. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, Grillo R, Mora B, Mariani P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1997 jul;61(Pt 4):307–17.
134. Marsh MN, Bjarnason I, Shaw J, Ellis A, Baker R, Peters TJ. Studies of intestinal lymphoid tissue. XIV--HLA status, mucosal morphology, permeability and epithelial lymphocyte populations in first degree relatives of patients with coeliac disease. *Gut* 1990 ene;31(1):32–6.
135. Houlston RS, Ford D. Genetics of coeliac disease. *QJM* 1996 oct;89(10):737–43.
136. Houlston RS, Tomlinson IP, Ford D, Seal S, Marossy AM, Ferguson A, et al. Linkage analysis of candidate regions for coeliac disease genes. *Hum Mol Genet* 1997 ago;6(8):1335–9.
137. Greco L, Corazza G, Babron MC, Clot F, Fulchignoni-Lataud MC, Percopo S, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998 mar;62(3):669–75.
138. Zhong F, McCombs CC, Olson JM, Elston RC, Stevens FM, McCarthy CF, et al. An autosomal screen for genes that predispose to celiac disease in the western counties of Ireland. *Nat Genet* 1996 nov;14(3):329–33.
139. van Heel DA, Hunt K, Greco L, Wijmenga C. Genetics in coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 jun;19(3):323–39.
140. Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, De la Concha EG, et al. Association of IL18RAP and CCR3 with coeliac disease in the Spanish population. *J. Med. Genet.* 2009 sep;46(9):617–9.

141. Dema B, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, De La Concha EG, et al. The R30Q DLG5 variant is not associated with celiac disease or inflammatory bowel disease in the Spanish population. *Tissue Antigens*. 2011 ene;77(1):62-4.
142. Dema B, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, De la Concha EG, et al. Lack of association of NKX2-3, IRGM, and ATG16L1 inflammatory bowel disease susceptibility variants with celiac disease. *Hum. Immunol*. 2009 nov;70(11):946-9.
143. Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, De la Concha EG, et al. Lack of replication of celiac disease risk variants reported in a Spanish population using an independent Spanish sample. *Genes Immun*. 2009 oct;10(7):659-61.
144. Núñez C, Márquez A, Varadé J, Martínez A, Polanco I, Maluenda C, et al. No evidence of association of the MYO9B polymorphisms with celiac disease in the Spanish population. *Tissue Antigens*. 2006 dic;68(6):489-92.
145. Yiannakou JY, Brett PM, Morris MA, Curtis D, Mathew C, Vaughan R, et al. Family linkage study of the T-cell receptor genes in coeliac disease. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 abr;31(3):198–201.
146. Medrano LM, García-Magariños M, Dema B, Espino L, Maluenda C, Polanco I, et al. Th17-related genes and celiac disease susceptibility. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31244.
147. Karinen H, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Janatuinen E, Heikkinen M, Julkunen R, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006 feb;41(2):191–9.
148. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(9):1076–83.
149. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002 mar;97(3):695–9.
150. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002 may;50(5):624–8.
151. Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, Danielsson L, Dannaeus A, Lindberg T, et al. Increasing incidence of childhood coeliac disease in Sweden. Results of a national study. *Acta Paediatr* 1992 ago;81(8):589–92.
152. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000 feb;89(2):165–71.

153. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003;18(7):677–84.
154. Whitacre CC, Reingold SC, O’Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999 feb 26;283(5406):1277–8.
155. Ivarsson A, Hernell O, Nyström L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003 ene;57(1):36–9.
156. Ivarsson A. The Swedish epidemic of coeliac disease explored using an epidemiological approach--some lessons to be learnt. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005 jun;19(3):425–40.
157. Ascher H, Holm K, Kristiansson B, Mäki M. Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch Dis Child* 1993 sep;69(3):375–80.
158. Mitt K, Uibo O. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of coeliac disease in Estonia. *Eur J Clin Nutr* 1998 feb;52(2):85–8.
159. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002 may;75(5):914–21.
160. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006 ene;91(1):39–43.
161. Pozo-Rubio T, Capilla A, Mujico JR, De Palma G, Marcos A, Sanz Y, et al. Influence of breastfeeding versus formula feeding on lymphocyte subsets in infants at risk of coeliac disease: the PROFICEL study. *Eur J Nutr*. 2012 may. Doi: 10.1007/s00394-012-0367-8.
162. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005 may 18;293(19):2343–51.
163. Farrell RJ. Infant gluten and celiac disease: too early, too late, too much, too many questions. *JAMA* 2005 may 18;293(19):2410–2.
164. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010 abr 28;16(16):1939–42.
165. Agostoni C, Shamir R. Can a change in policy of complementary infant feeding reduce the risk for type 1 diabetes and celiac disease? *Pediatr Endocrinol Rev* 2008 sep;6(1):2–4.
166. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008 ene;46(1):99–110.

167. Kagnoff MF, Paterson YJ, Kumar PJ, Kasarda DD, Carbone FR, Unsworth DJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. *Gut* 1987 ago;28(8):995–1001.
168. Kagnoff MF. Celiac disease: adenovirus and alpha gliadin. *Curr Top Microbiol Immunol* 1989;145:67–78.
169. Karagiannis JA, Priddle JD, Jewell DP. Cell-mediated immunity to a synthetic gliadin peptide resembling a sequence from adenovirus 12. *Lancet* 1987 abr 18;1(8538):884–6.
170. Mantzaris GJ, Karagiannis JA, Priddle JD, Jewell DP. Cellular hypersensitivity to a synthetic dodecapeptide derived from human adenovirus 12 which resembles a sequence of A-gliadin in patients with coeliac disease. *Gut* 1990 jun;31(6):668–73.
171. Howdle PD, Blair Zajdel ME, Smart CJ, Trejdosiewicz LK, Blair GE, Losowsky MS. Lack of a serologic response to an E1B protein of adenovirus 12 in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1989 abr;24(3):282–6.
172. Carter MJ, Willcocks MM, Mitchison HC, Record CO, Madeley CR. Is a persistent adenovirus infection involved in coeliac disease? *Gut* 1989 nov;30(11):1563–7.
173. Mahon J, Blair GE, Wood GM, Scott BB, Losowsky MS, Howdle PD. Is persistent adenovirus 12 infection involved in coeliac disease? A search for viral DNA using the polymerase chain reaction. *Gut* 1991 oct;32(10):1114–6.
174. Ruggeri C, La Masa AT, Rudi S, Squadrito G, Di Pasquale G, Maimone S, et al. Celiac disease and non-organ-specific autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2008 ago;53(8):2151–5.
175. Sjöberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997 nov;32(11):1162–7.
176. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001 ene;96(1):138–45.
177. Verdu EF, Mauro M, Bourgeois J, Armstrong D. Clinical onset of celiac disease after an episode of *Campylobacter jejuni* enteritis. *Can J Gastroenterol* 2007 jul;21(7):453–5.
178. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncone R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses «active» coeliac disease to «latent» coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 sep;13(9):1101–5.
179. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006 oct;101(10):2333–40.

180. Carlsson AK, Lindberg BA, Bredberg ACA, Hyöty H, Ivarsson S-A. Enterovirus infection during pregnancy is not a risk factor for celiac disease in the offspring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002 nov;35(5):649–52.
181. Leslie RD, Elliott RB. Early environmental events as a cause of IDDM. Evidence and implications. *Diabetes* 1994 jul;43(7):843–50.
182. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, Dobersen MJ, Taub F, Fedun B, et al. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984 jul;27 Suppl:87–9.
183. Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995 abr;44(4):408–13.
184. Jongbloet PH, Groenewoud HM, Hirasing RA, Van Buuren S. Seasonality of birth in patients with childhood diabetes in The Netherlands. *Diabetes Care* 1998 ene;21(1):190–1.
185. Rothwell PM, Gutnikov SA, McKinney PA, Schober E, Ionescu-Tirgoviste C, Neu A. Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. European Diabetes Study Group. *BMJ* 1999 oct 2;319(7214):887–8.
186. Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr. Opin. Immunol.* 2010 oct;22(5):623–30.
187. De Palma G, Capilla A, Nadal I, Nova E, Pozo T, Varea V, et al. Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine. *Curr Issues Mol Biol.* 2010;12(1):1–10.
188. Palma GD, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Pozo T, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: the PROFICEL study. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e30791.
189. Sandberg-Bennich S, Dahlquist G, Källén B. Coeliac disease is associated with intrauterine growth and neonatal infections. *Acta Paediatr* 2002;91(1):30–3.
190. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod* 2010 feb;25(2):528–34.
191. Khashan AS, Kenny LC, McNamee R, Mortensen PB, Pedersen MG, McCarthy FP, et al. Undiagnosed coeliac disease in a father does not influence birthweight and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2010 jul 1;24(4):363–9.
192. Ivarsson A, Persson LA, Hernell O. Primary prevention of celiac disease by favourable infant feeding practices. In: Catassi C, Fasano A, Corazza GR editors. *Primary Prevention of Coeliac Disease- the Utopia of the New Millennium? Perspectives on Coeliac Disease.* Pisa: AIC Press;2003. p 43–60.

193. Wingren CJ, Björck S, Lynch KF, Ohlsson H, Agardh D, Merlo J. Coeliac disease in children: a social epidemiological study in Sweden. *Acta Paediatr* 2012 feb;101(2):185–91.
194. Kondrashova A, Mustalahti K, Kaukinen K, Viskari H, Volodicheva V, Haapala A-M, et al. Lower economic status and inferior hygienic environment may protect against celiac disease. *Ann Med* 2008;40(3):223–31.
195. Amón, J. Estadística para psicólogos II. Madrid: Ediciones Pirámide;1990.
196. Hair, J. Análisis multivariante. 5ª ed. Madrid: Prentice-Hall;2008.
197. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988 feb 11;16(3):1215.
198. Kimura A, Sasazuki T. Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique. En: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T (eds). Eleventh International Histocompatibility Workshop and Conference. Oxford: Oxford University press; 1992 vol 1 p. 397-419.
199. Greco L, Mäki M, Di Donato F, Visakorpi JK. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area. A summary report on the multicentre study by the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. En: Auricchio S, Visakorpi JK (eds). Common Food Intolerances 1: Epidemiology of Coeliac Disease. Basel: Karger; 1992. p. 25-44.
200. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Pehkonen E, Laippala P, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol* 1997 nov;32(11):1129–33.
201. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999 ene;245(1):63–8.
202. Catassi C, Fabiani E, Räscher IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996 may;412:29–35.
203. Grover R, Puri AS, Aggarwal N, Sakhuja P. Familial prevalence among first-degree relatives of celiac disease in North India. *Dig Liver Dis* 2007 oct;39(10):903–7.
204. Almeida PL de, Gandolfi L, Modelli IC, Martins R de C, Almeida RC de, Pratesi R. Prevalence of celiac disease among first degree relatives of Brazilian celiac patients. *Arq Gastroenterol* 2008 mar;45(1):69–72.
205. Dolinsek J, Urlep D, Karell K, Partanen J, Micetić-Turk D. The prevalence of celiac disease among family members of celiac disease patients. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116 Suppl 2:8–12.

206. Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Niño P, Alvarez N, López-Vázquez A, et al. [Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007 mar;99(3):149–55.
207. Cheng J, Brar PS, Lee AR, Green PHR. Body mass index in celiac disease: beneficial effect of a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2010 abr;44(4):267–71.
208. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006 oct;101(10):2356–9.
209. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006 oct;59(10):1008–16.
210. Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Informe técnico sobre la lactancia materna en España. *An Esp Pediatr* 1999;50: 333-340.
211. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud 2006. Disponible en:<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2006.htm>

GUIÓN DE TABLAS Y GRÁFICOS

- GUIÓN DE TABLAS

Página

Tabla 1- Principales manifestaciones extra-gastrointestinales en la enfermedad celíaca	23
Tabla 2- Principales enfermedades asociadas a enfermedad celíaca.....	25
Tabla 3- Clasificación de Marsh-Oberhuber modificada.....	30
Tabla 4- Mes de nacimiento.....	79
Tabla 5- Estación de nacimiento.....	79
Tabla 6- Edad al diagnóstico	79
Tabla 7- Género.....	80
Tabla 8- Procedencia de madre y padre biológicos	80
Tabla 9- Familiares celíacos.....	80
Tabla 10- Lactancia materna.....	81
Tabla 11 - Duración en meses de la lactancia materna	81
Tabla 12- Edad en meses de introducción del gluten	81
Tabla 13 – Duración de la lactancia materna tras introducción del gluten.....	82
Tabla 14 – Gastroenteritis aguda (GEA) 6 meses previos al diagnóstico del caso	82
Tabla 15 – Número de episodios GEA	82
Tabla 16 – Necesidad de ingreso	82
Tabla 17 – Etiología conocida: coprocultivo	83
Tabla 18 – Infecciones respiratorias agudas 6 meses previos al diagnóstico del caso	83
Tabla 19 – Infecciones exantemáticas agudas 6 meses previos al diagnóstico del caso	83
Tabla 20 – Muguet 6 meses previos al diagnóstico del caso.....	83
Tabla 21- Formas de presentación clínica	84

Tabla 22- Forma de presentación por grupo de edad.....	84
Tabla 23- Forma de presentación por década de nacimiento.....	84
Tabla 24- Signos y síntomas por grupo de edad.....	85
Tabla 25- Enfermedades asociadas por grupo de edad.....	85
Tabla 26- Datos antropométricos en 1ª visita.....	86
Tabla 27- Índice nutricional de Waterlow según grupo de edad.....	86
Tabla 28- Índice nutricional de Waterlow según forma de presentación...	86
Tabla 29- Índice nutricional de Waterlow según década de nacimiento...	87
Tabla 30- Datos analítica en 1ª visita.....	88
Tabla 31- Anticuerpos en 1ª visita.....	88
Tabla 32- Grado de lesión histológica (1ª biopsia) según forma de presentación.....	89
Tabla 33- Fenotipo HLA.....	89
Tabla 34- Datos antropométricos en 2ª visita (al año de retirada de gluten).....	90
Tabla 35- Datos antropométricos en 3ª visita (última).....	90
Tabla 36- Grado de lesión histológica (2ª biopsia) según forma de presentación	90
Tabla 37- Mes de nacimiento.....	91
Tabla 38- Estación de nacimiento.....	91
Tabla 39- Edad en el momento del estudio.....	91
Tabla 40- Género.....	92
Tabla 41- Procedencia de madre y padre biológicos	92
Tabla 42- Lactancia materna.....	93
Tabla 43- Duración en meses de la lactancia materna	93
Tabla 44- Edad en meses de introducción del gluten.....	93
Tabla 45- Duración de la lactancia materna tras introducción del gluten.	94

Tabla 46- Gastroenteritis aguda (GEA) 6 meses previos al diagnóstico del caso.....	94
Tabla 47- Número de episodios GEA	94
Tabla 48- Necesidad de ingreso	94
Tabla 49- Etiología conocida: coprocultivo.....	95
Tabla 50- Infecciones respiratorias agudas 6 meses previos al diagnóstico del caso.....	95
Tabla 51- Enfermedades exantemáticas 6 meses previos al diagnóstico del caso.....	95
Tabla 52- Muguet 6 meses previos al diagnóstico del caso.....	95
Tabla 53- Estación de nacimiento en estudio casos-contrroles.....	97
Tabla 54- Existencia o no de lactancia materna en estudio casos-control.....	98
Tabla 55- Duración de la lactancia materna en grupos de casos y controles.....	99
Tabla 56- Tiempo de introducción del gluten en grupos de casos y controles.....	99
Tabla 57- Prolongación de la lactancia materna tras la introducción del gluten en grupos de casos y controles	100
Tabla 58- Existencia y número de GEA en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles.....	101
Tabla 59- Existencia de infecciones respiratorias en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles.....	102
Tabla 60- Existencia de infecciones exantemáticas en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles.....	103
Tabla 61- Existencia de muguet en los 6 meses previos al diagnóstico en grupos de casos y controles.....	103
Tabla 62- Introducción del gluten según década de diagnóstico.....	107

- GUIÓN DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Grupo de edad por década de diagnóstico	106
Gráfico 2- Edad (meses) de introducción del gluten según década de diagnóstico.....	108
Gráfico 3- Cambio de forma de presentación por década de diagnóstico.....	111
Gráfico 4- z-score de peso, talla e IMC en el momento de la 1ª visita según década de diagnóstico.....	117
Gráfico 5- Índice Nutricional de Waterloo en el momento de la 1ª visita según década de diagnóstico.....	118
Gráfico 6- z-scores de peso, talla e IMC en el momento de la 1ª visita antes y después del año 1990	119
Gráfico 7- Índice Nutricional de Waterloo en el momento de la 1ª visita antes y después del año 1990.....	120
Gráfico 8- Índice Nutricional de Waterloo según grupo de edad al diagnóstico	121